

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Nucala 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

Nucala 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conține mepolizumab 40 mg.

Mepolizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal sau brun pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic eozinofilic sever

Nucala este indicat ca terapie adăugată la tratamentul astmului bronșic eozinofilic sever refractar la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste (vezi pct. 5.1).

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Nucala este indicat ca terapie adăugată la tratamentul cu corticosteroizi administrați intranazal la pacienții adulți cu RSCcPN la care corticoterapia sistemică și/sau tratamentul chirurgical nu asigură controlul adecvat al bolii.

Granulomatoză eozinofilică cu poliangieită (GEPA)

Nucala este indicat ca tratament adăugat la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu granulomatoză eozinofilică cu poliangieită (GEPA) recurent-remisivă sau refractară.

Sindrom hipereozinofilic (SHE)

Nucala este indicat ca tratament adăugat la pacienții adulți cu sindrom hipereozinofilic inadecvat controlat, în absența unei cauze secundare identificabile de etiologie non-hematologică (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Nucala trebuie prescris de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul astmului bronșic eozinofilic sever, RSCcPN, GEPA sau SHE.

Doze

Astm bronșic eozinofilic sever

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza recomandată de mepolizumab este de 100 mg, administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Doza recomandată de mepolizumab este de 40 mg, administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Nucala este indicat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie stabilită cel puțin o dată pe an, conform evaluării medicului asupra severității bolii și gradului de control al exacerbărilor.

RSCcPN

Adulți

Doza recomandată de mepolizumab este de 100 mg, administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Nucala este indicat pentru tratamentul de lungă durată. La pacienții care nu au prezentat răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru RSCcPN pot fi luate în considerare opțiuni alternative de tratament. Unii pacienți care inițial au avut un răspuns parțial pot prezenta ulterior ameliorări prin continuarea tratamentului și după 24 de săptămâni.

GEPA

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza recomandată de mepolizumab este de 300 mg, administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Dozele de mepolizumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu GEPA se bazează pe modelarea și simulare datelor (vezi pct. 5.2).

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu o greutate ≥ 40 kg

Doza recomandată de mepolizumab este de 200 mg administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu greutatea < 40 kg

Doza recomandată de mepolizumab este de 100 mg administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Nucala este indicat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reanalizată cel puțin o dată pe an, conform evaluării medicului asupra severității bolii și gradului de îmbunătățire a controlului simptomatologiei.

Pacienții la care manifestările GEPA pun viața în pericol trebuie evaluați și din punct de vedere al necesității continuării terapiei, deoarece Nucala nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

SHE

Adulți

Doza recomandată de mepolizumab este de 300 mg, administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Nucala este indicat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reanalizată cel puțin o dată pe an, conform evaluării medicului asupra severității bolii și gradului de control al simptomatologiei.

Pacienții la care manifestările SHE pun în pericol viața trebuie de asemenea evaluați din punct de vedere al necesității continuării terapiei, deoarece Nucala nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Astm bronșic eozinofilic sever

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Nucala 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă și 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută nu sunt indicate pentru administrarea la această categorie de pacienți.

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut și 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută nu sunt indicate pentru administrarea la această categorie de pacienți.

Copii cu vârsta mai mică de 6 ani

Siguranța și eficacitatea mepolizumab la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

RSCcPN la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu RSCcPN cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

GEPA la copii cu vârsta mai mică de 6 ani

Siguranța și eficacitatea mepolizumab la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

SHE la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani

Siguranța și eficacitatea mepolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu permit formularea de recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut sau soluție injectabilă în seringă preumplută

Stiloul injector preumplut sau seringă preumplută trebuie utilizate exclusiv pentru injectarea subcutanată.

Nucala poate fi administrat de pacient sau de aparținător, dacă profesionistul din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat și pacientul sau persoana care îl îngrijește a fost instruit(ă) cu privire la tehnicile de injectare.

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, administrarea trebuie să fie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății sau de o persoană instruită care îi îngrijește.

În cazul autoadministrării, locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. În cazul administrării de către aparținător, Nucala poate fi injectat și în zona superioară a brațului.

În cazul dozelor care necesită administrarea mai multor injecții, se recomandă ca injecțiile să fie administrate la minimum 5 cm distanță una de cealaltă.

La sfârșitul prospectului sunt furnizate instrucțiuni complete cu privire la administrarea subcutanată a Nucala cu ajutorul stiloul injector preumplut sau al seringii preumplute.

Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringă preumplută trebuie utilizate exclusiv pentru injectarea subcutanată.

Nucala poate fi administrat de pacient sau de aparținător, dacă profesionistul din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat și pacientul sau persoana care îl îngrijește a fost instruit(ă) cu privire la tehnicile de injectare.

Locurile recomandate pentru injectare sunt în zona superioară a brațului, abdomenul sau coapsa.

La sfârșitul prospectului sunt furnizate instrucțiuni complete cu privire la administrarea subcutanată a Nucala cu ajutorul seringii preumplute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Exacerbări ale astmului bronșic

Mepolizumab nu trebuie utilizat în tratamentul acut al exacerbărilor astmului bronșic.

În timpul tratamentului pot să apară manifestări adverse corelate cu astmul bronșic sau exacerbări ale simptomatologiei. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul bronșic nu este controlat sau dacă acesta se agravează după inițierea tratamentului.

Corticosteroizi

Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei după inițierea tratamentului cu mepolizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat și sub supravegherea unui medic.

Reacții de hipersensibilitate și asociate administrării

În urma administrării mepolizumab au apărut reacții sistemice întârziate și de tip acut, inclusiv reacții de hipersensibilitate (de exemplu anafilaxie, urticarie, angioedem, erupție cutanată tranzitorie, bronhospasm, hipotensiune arterială). Aceste reacții au apărut de obicei la câteva ore după administrare, însă au existat și cazuri de debut întârziat (adică, în general, la câteva zile distanță). Aceste reacții pot apărea pentru prima dată după o perioadă îndelungată de tratament (vezi pct. 4.8). În cazul unei reacții de hipersensibilitate, trebuie inițiat un tratament adecvat, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Infecții parazitare

Este posibil ca eozinofilele să fie implicate în răspunsul imunologic împotriva unor infecții helmintice. Pacienții cu infecții helmintice pre-existente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului. Dacă infecția apare pe durata tratamentului cu mepolizumab și nu răspunde la tratamentul anti-helmintic, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului.

GEPA cu risc de insuficiență organică sau cu risc vital

Nucala nu a fost studiat la pacienți cu manifestări ale GEPA care compromit funcția organelor sau pun în pericol viața (vezi pct. 4.2).

SHE cu risc vital

Nucala nu a fost studiat la pacienți cu manifestări ale SHE care pun în pericol viața (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în eliminarea mepolizumab. S-a observat că valorile crescute de citokine proinflamatorii (de exemplu IL-6) suprimă formarea enzimelor citocromului P450 și proteinele transportoare ale medicamentului, prin intermediul receptorilor de pe hepatocite; cu toate acestea, creșterea valorilor markerilor sistemici proinflamatori în astmul bronșic sever persistent de tip alergic este minimă și nu există nicio dovadă a exprimării receptorilor IL-5 alfa pe hepatocite. Prin urmare, se consideră că probabilitatea interacțiunilor cu mepolizumab este redusă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea mepolizumab la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate din sarcină).

Mepolizumab traversează bariera placentară la maimuțe. Studiile la animale nu evidențiază efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște potențialul de a produce efecte nocive asupra fătului uman.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Nucala în timpul sarcinii. Administrarea Nucala la gravide trebuie luată în calcul numai dacă beneficiul așteptat la mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mepolizumab se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, mepolizumab a fost excretat în laptele maimuțelor cynomolgus în concentrații sub 0,5% din concentrația depistată în plasmă.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Nucala, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat reacții adverse ale tratamentului anti-IL5 asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nucala nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Astm bronșic eozinofilic sever

În studiile controlate cu placebo efectuate la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic eozinofilic sever refractar, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost cefalee (20%), reacții la nivelul locului de injectare (8%) și durere de spate (6%).

RSCcPN

Într-un studiu controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu RSCcPN, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul tratamentului au fost cefaleea (18%) și durerea de spate (7%).

GEPA

În cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți cu GEPA, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul tratamentului au fost cefaleea (32%), reacțiile la nivelul locului de injectare (15%) și durerea de spate (13%). Au fost raportate reacții alergice sistemice/de hipersensibilitate la 4% dintre pacienții cu GEPA.

SHE

În cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți cu SHE, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe durata tratamentului au fost cefaleea (13%), infecțiile de tract urinar (9%), reacțiile la nivelul locului de injectare și pirexia (în procent de 7% fiecare).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse înregistrate în cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat pentru indicația de astm bronșic eozinofilic sever, stabilite la pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 100 mg pe cale subcutanată (s.c.) (n=263), unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 52 de săptămâni, efectuat la pacienți cu RSCcPN cărora li s-a administrat mepolizumab 100 mg s.c. (n=206), și în cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu GEPA cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg s.c. (n=68), în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 32 de săptămâni, efectuat la pacienți cu SHE cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg s.c. (n=54), precum și din raportările spontane de după punerea pe piață. De asemenea, datele de siguranță sunt disponibile din studiile de extensie în regim deschis la pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever (n=998) tratați pe o perioadă mediană de 2,8 ani (interval de la 4 săptămâni la 4,5 ani). Profilul de siguranță al mepolizumab la pacienții cu SHE (n=102) înrolați într-un studiu de extensie deschis, cu durată de 20 de săptămâni, a fost similar cu profilul de siguranță înregistrat la pacienții din studiul pivot controlat cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse este definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecții de tract respirator inferior Infecții de tract urinar Faringită Zona zoster**	Frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate (reacții alergice sistemice)* Anafilaxie**	Frecvente Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Congestie nazală	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere la nivelul abdomenului superior	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eczemă	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate Artralgie**	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții asociate modului de administrare (reacții sistemice non alergice)*** Reacții locale la nivelul locului de injectare Febră	Frecvente

* Incidența globală raportată a reacțiilor sistemice, inclusiv a celor de hipersensibilitate, a fost comparabilă cu cea raportată pentru placebo în studiile pentru indicația de astm bronșic eozinofilic sever. Pentru exemple privind manifestările asociate raportate și descrierea momentului debutului, vezi pct. 4.4.

** Din raportări spontane după punerea pe piață.

*** Cele mai frecvente manifestări asociate raportărilor de reacții sistemice non-alergice asociate modului de administrare provenite de la pacienții din studiile pentru indicația de astm bronșic eozinofilic sever au fost erupție cutanată tranzitorie, hiperemie facială tranzitorie și mialgie; raportările privind aceste manifestări au fost rare, la $< 1\%$ dintre pacienții tratați cu mepolizumab 100 mg subcutanat.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții sistemice, inclusiv reacții de hipersensibilitate, la pacienți cu RSCcPN

În cadrul studiului controlat cu placebo cu durata de 52 de săptămâni, reacțiile alergice sistemice (hipersensibilitate de tip I) au fost raportate la 2 pacienți (<1%) din grupul în care s-a administrat mepolizumab 100 mg și la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo. Nu au mai fost raportate alte reacții sistemice în grupul tratat cu mepolizumab 100 mg, iar în grupul cu administrare de placebo au fost raportate la 1 pacient (<1%).

Reacții sistemice, inclusiv reacții de hipersensibilitate, la pacienți cu GEPA

În studiul controlat cu placebo cu durata de 52 de săptămâni, procentul pacienților care au prezentat reacții sistemice (alergice și non-alergice) a fost de 6% în grupul tratat cu mepolizumab în doză de 300 mg și de 1% în grupul în care s-a administrat placebo. Reacțiile alergice sistemice/de hipersensibilitate au fost raportate la 4% dintre pacienți în grupul tratat cu mepolizumab 300 mg și la 1% dintre pacienți în grupul cu administrare de placebo. Reacțiile sistemice non-alergice (angioedem) au fost raportate de 1 (1%) pacient în grupul în care s-a administrat mepolizumab 300 mg și de niciun pacient în grupul în care s-a administrat placebo.

Reacții sistemice, inclusiv reacții de hipersensibilitate, la pacienți cu SHE

În studiul controlat cu placebo cu durata de 32 de săptămâni, 1 pacient (2%) a raportat o (altă) reacție sistemică în grupul tratat cu mepolizumab 300 mg (reacție cutanată plurifocală), comparativ cu niciun pacient în grupul cu administrare de placebo.

Reacții locale la nivelul locului de injectare

Astm bronșic eozinofilic sever

În studiile controlate cu placebo, incidența reacțiilor locale la nivelul locului de injectare asociate cu administrarea subcutanată de mepolizumab 100 mg și placebo a fost de 8% și, respectiv, 3%. Toate aceste reacții nu au fost grave, au fost de intensitate de la ușoară la moderată și în majoritatea cazurilor s-au remis în interval de câteva zile. Reacțiile locale la nivelul locului de injectare au apărut în principal la inițierea tratamentului și în decursul primelor 3 injectări, cazurile raportate fiind mai puține cu ocazia administrărilor ulterioare. Cele mai frecvente manifestări raportate în legătură cu aceste reacții au inclus durere, eritem, edem, prurit și senzație de arsură.

RSCcPN

În cadrul studiului controlat cu placebo, reacțiile locale la nivelul locului de injectare (de exemplu, eritem, prurit) au survenit la 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 100 mg, comparativ cu <1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

GEPA

În cadrul studiului controlat cu placebo, reacțiile locale la nivelul locului de injectare (de exemplu, durere, eritem, edem) au apărut cu o frecvență de 15% la pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg, comparativ cu 13% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

SHE

În cadrul studiului controlat cu placebo, reacțiile locale la nivelul locului de injectare (de exemplu, senzație de arsură, prurit) au apărut cu o frecvență de 7% la pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg, comparativ cu 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Astm bronșic eozinofilic sever

Treizeci și șapte de adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) au fost înrolați în patru studii controlate cu placebo (25 tratați cu mepolizumab pe cale intravenoasă sau subcutanată) cu durată de 24 până la 52 de săptămâni. Treizeci și șase de copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani) au fost tratați cu mepolizumab subcutanat timp de 12 săptămâni în cadrul unui studiu clinic deschis. După o întrerupere a tratamentului timp de 8 săptămâni, 30 dintre acești pacienți au fost tratați în continuare cu mepolizumab timp de încă 52 de săptămâni. Profilul de siguranță a fost similar cu cel observat la adulți. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare.

SHE

Patru adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani au fost înrolați în studiul 200622 controlat cu placebo, dintre care un adolescent a fost tratat cu mepolizumab 300 mg și la 3 adolescenți s-a administrat placebo, pe o perioadă de 32 de săptămâni. Toți cei 4 adolescenți au fost înrolați în continuare într-un studiu de extensie deschis cu durată de 20 de săptămâni, studiul 205203 (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Doze unice de maximum 1500 mg au fost administrate intravenos într-un studiu clinic la pacienți cu eozinofilie fără să se evidențieze semne de toxicitate.

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu mepolizumab. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie să primească tratament suportiv și monitorizare adecvată după caz.

Abordarea terapeutică ulterioară se va stabili pe baza stării clinice sau conform recomandărilor Centrului Național de Toxicologie, dacă sunt disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX09.

Mecanism de acțiune

Mepolizumab este un anticorp monoclonal umanizat (IgG1, kappa), care se leagă în mod selectiv, cu afinitate și specificitate înaltă, de interleukina-5 (IL-5) umană. IL-5 este principala citokină responsabilă pentru creșterea și diferențierea, recrutarea, activarea și supraviețuirea eozinofilelor. Mepolizumab inhibă activitatea biologică a IL-5, cu potență nanomolară, prin blocarea legării IL-5 de lanțul alfa al complexului de receptori pentru IL-5 exprimat pe suprafața celulară a eozinofilelor, inhibând astfel semnalizarea IL-5 și reducând producția și supraviețuirea eozinofilelor.

Efecte farmacodinamice

Astm bronșic eozinofilic sever

La pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever (adulți/adolescenți), după administrarea subcutanată a unei doze de 100 mg la interval de 4 săptămâni timp de 32 de săptămâni, concentrația eozinofilelor din sânge a fost redusă de la o valoare a mediei geometrice la momentul inițierii tratamentului de 290 celule/ μ l la 40

celule/ μ l la 32 de săptămâni (n=182), o reducere de 84% comparativ cu placebo. Această amploare a reducerii concentrației eozinofilelor din sânge s-a menținut la pacienții cu astm bronșic eozinofilic sever (n=998) tratați pe o perioadă mediană de 2,8 ani (interval de la 4 săptămâni la 4,5 ani) în studiile de extensie în regim deschis.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm bronșic eozinofilic sever cărora li s-a administrat mepolizumab pe cale subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 52 săptămâni, concentrația eozinofilelor din sânge a fost redusă de la o valoare a mediei geometrice la momentul inițierii tratamentului de 306 celule/ μ l (n=16) la 48 celule/ μ l (n=15) în săptămâna 52 după administrarea dozei de 40 mg (la pacienții cu greutate corporală < 40kg) și de la 331 la 44 celule/ μ l (n=10) după administrarea dozei de 100 mg (la pacienții cu greutate corporală $\geq$ 40 kg), ceea ce reprezintă o reducere față de valorile inițiale de 85% și, respectiv, 87%.

La adulți, adolescenți și copii, această amploare a reducerii a fost observată după 4 săptămâni de tratament.

RSCcPN

La pacienții cu RSCcPN, după administrarea subcutanată a unei doze de 100 mg mepolizumab la interval de 4 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, concentrația eozinofilelor din sânge a fost redusă de la o valoare a mediei geometrice la momentul inițierii tratamentului de 390 celule/ μ l (n=206) la 60 celule/ μ l (n=126) la 52 de săptămâni, ceea ce corespunde unei reduceri a mediei geometrice de 83%, comparativ cu placebo. Această amploare a reducerii a fost observată în interval de 4 săptămâni de la începerea tratamentului și s-a menținut pe parcursul întregii perioade de tratament de 52 de săptămâni.

GEPA

La pacienții cu GEPA, după administrarea pe cale subcutanată a unei doze de 300 mg mepolizumab o dată la interval de 4 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, concentrația eozinofilelor în sânge s-a redus de la o valoare a mediei geometrice la momentul inițierii tratamentului de 177 celule/ μ l (n=68) la 38 celule/ μ l (n=64) în săptămâna 52. A existat o reducere a mediei geometrice de 83%, comparativ cu placebo și această amploare a reducerii a fost observată în interval de 4 săptămâni de la începerea tratamentului.

SHE

La pacienți cu SHE (adulți/adolescenți), după administrarea pe cale subcutanată a unei doze de 300 mg mepolizumab la interval de 4 săptămâni, timp de 32 de săptămâni, s-a observat reducerea concentrației eozinofilelor în sânge în interval de 2 săptămâni de la începerea tratamentului. În săptămâna 32, concentrația eozinofilelor în sânge scăzuse de la o valoare inițială a mediei geometrice de 1460 celule/ μ l (n=54) la 70 celule/ μ l (n=48), observându-se o reducere a mediei geometrice de 92%, comparativ cu placebo. Această amplitudine a reducerii s-a menținut timp de alte 20 de săptămâni la pacienții care au continuat tratamentul cu mepolizumab în cadrul studiului de extensie deschis.

Imunogenitate

Astm bronșic eozinofilic sever, RSCcPN, GEPA și SHE

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale tratamentelor bazate pe proteine și peptide, este posibil să apară anticorpi anti-mepolizumab după tratament. În studiile controlate cu placebo, 15/260 (6%) dintre adulții și adolescenții cu astm bronșic eozinofilic sever refractar tratați cu doza de 100 mg, 6/196 (3%) dintre adulții cu RSCcPN tratați cu doza de 100 mg, 1/68 (<2%) dintre adulții cu GEPA tratați cu doza de 300 mg și 1/53 (2%) dintre adulții și adolescenții cu SHE tratați cu doza de 300 mg mepolizumab, administrată subcutanat au prezentat niveluri detectabile de anticorpi anti-mepolizumab după ce li s-a administrat cel puțin o doză de mepolizumab.

Profilul de imunogenitate al mepolizumab la pacienții cu astm bronșic eozinofilic sever refractar (n=998) tratați pe o perioadă mediană de 2,8 ani (interval de la 4 săptămâni la 4,5 ani) sau la pacienții cu SHE (n=102) tratați pe o perioadă de 20 de săptămâni în studiile de extensie în regim deschis a fost similar cu cel observat în studiile controlate cu placebo.

Dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm bronșic eozinofilic sever refractar, după administrarea de mepolizumab fie în doză de 40 mg pe cale subcutanată (greutate corporală < 40 kg), fie în doză de 100 mg pe cale subcutanată (greutate corporală ≥ 40 kg), 2/35 (6%) au prezentat niveluri detectabile de anticorpi anti-mepolizumab după utilizarea a cel puțin unei doze de medicament în timpul fazei inițiale de tratament pe termen scurt a studiului. Niciunul dintre copii nu a prezentat anticorpi anti-mepolizumab detectabili pe parcursul fazei de tratament de lungă durată a studiului.

Au fost depistați anticorpi neutralizanți la un pacient adult cu astm bronșic eozinofilic sever refractar și la niciunul dintre pacienții cu RSCcPN, GEPA sau SHE. Anticorpii anti-mepolizumab nu au avut un impact clar asupra farmacocineticii și farmacodinamicii mepolizumab la majoritatea pacienților și nu a existat nicio dovadă a unei corelații între titrurile de anticorpi și modificarea concentrației de eozinofile din sânge.

Eficacitate clinică

Astm bronșic eozinofilic sever

Eficacitatea mepolizumab în tratamentul unui grup țintit de pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever refractar a fost evaluată în 3 studii clinice randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu durată între 24 și 52 săptămâni, care au înrolat pacienții cu vârsta de minimum 12 ani. La acești pacienți fie nu se obținuse controlul bolii (cel puțin două exacerbări severe ale bolii în ultimele 12 luni) prin tratament standard, incluzând cel puțin corticoterapie inhalatorie (CTI) în doze mari plus tratament(e) suplimentar(e) pentru controlul bolii, fie erau dependenți de corticoterapie sistemică. Tratamentele suplimentare pentru controlul bolii au inclus agonisti beta₂-adrenergici cu durată lungă de acțiune (LABA), anti-leukotriene, antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA), teofilină și corticoterapie orală (CTO).

Cele două studii privind exacerbările bolii, MEA112997 și MEA115588, au înrolat în total 1 192 pacienți, dintre care 60% femei, cu o vârstă medie de 49 de ani (interval 12 – 82). Procentul de pacienți cu CTO de întreținere a fost de 31% și, respectiv, 24%. A fost necesar ca pacienții să aibă în ultimele 12 luni antecedente de două sau mai multe exacerbări severe ale astmului bronșic, care au necesitat tratament cu corticosteroizi orali sau sistemici și disfuncție pulmonară la momentul inițial (VEMS <80% înainte de administrarea bronhodilatatorului la adulți și <90% la adolescenți). Numărul mediu de exacerbări în ultimul an a fost de 3,6, iar valoarea medie prezisă a VEMS înainte de administrarea bronhodilatatorului a fost 60%. Pe durata studiilor pacienții au continuat tratamentul care li se administra pentru astm bronșic.

În studiul MEA115575 privind reducerea utilizării corticoterapiei orale au fost înrolați, în total, 135 de pacienți (55% au fost femei cu vârstă medie de 50 ani) tratați zilnic cu CTO (5-35 mg pe zi) și CTI în doze mari plus un medicament suplimentar pentru controlul bolii.

Studiul cu doze diferite MEA112997 (DREAM) de evaluare a eficacității

În studiul MEA112997, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric, cu durată de 52 de săptămâni, care a înrolat 616 pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever refractar, mepolizumab a determinat reducerea semnificativă a exacerbărilor astmului bronșic relevante din punct de vedere clinic (definite ca agravarea astmului bronșic care impune utilizarea corticoterapiei orale/sistemice și/sau spitalizare și/sau prezentări la unitățile de primiri urgențe), în cazul administrării intravenoase în doze de 75 mg, 250 mg sau 750 mg, față de placebo (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Frecvența exacerbărilor semnificative din punct de vedere clinic la 52 de săptămâni în rândul populației cu intenție de tratament

	Mepolizumab administrat intravenos			Placebo
	75 mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	n= 155
Rata exacerbărilor/an	1,24	1,46	1,15	2,40
Reducere procentuală	48%	39%	52%	

Raportul ratelor (Î 95%)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
Valoare p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Studiul MEA115588 (MENZA) privind reducerea exacerbarilor

MEA115588 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric, care a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu mepolizumab ca tratament asociat la 576 pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever refractar definit ca valoare a concentrației de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 celule/ μ l la inițierea tratamentului sau ≥ 300 celule/ μ l în ultimele 12 luni.

Pacienților li s-a administrat tratament cu mepolizumab 100 mg pe cale subcutanată, mepolizumab 75 mg pe cale intravenoasă sau placebo o dată la interval de 4 săptămâni, timp de 32 de săptămâni. Criteriul principal de evaluare a fost frecvența exacerbarilor astmului bronșic semnificative din punct de vedere clinic, iar gradul de reducere corespunzător ambelor brațe de tratament cu mepolizumab comparativ cu placebo a fost semnificativ statistic ($p < 0,001$). Tabelul 2 prezintă rezultatele asociate criteriului principal și criteriilor secundare de evaluare referitoare la pacienții tratați cu mepolizumab administrat subcutanat sau cu placebo.

Tabelul 2: Rezultatele corespunzătoare criteriilor principale și secundare de evaluare la 32 de săptămâni în rândul populației cu intenție de tratament (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subcutanat) N= 194	Placebo N= 191
Criteriu principal de evaluare		
Frecvența exacerbarilor semnificative din punct de vedere clinic		
Rata exacerbarilor/an	0,83	1,74
Reducere procentuală	53%	-
Raportul ratelor (Î 95%)	0,47 (0,35, 0,64)	
Valoarea p	<0,001	
Criterii secundare de evaluare		
Frecvența exacerbarilor care au impus spitalizare/prezentare la urgențe		
Rata exacerbarilor/an	0,08	0,20
Reducere procentuală	61%	-
Raportul ratelor (Î 95%)	0,39 (0,18, 0,83)	
Valoarea p	0,015	
Frecvența exacerbarilor care au impus spitalizare		
Rata exacerbarilor/an	0,03	0,10
Reducere procentuală	69%	-
Raportul ratelor (Î 95%)	0,31 (0,11, 0,91)	
Valoarea p	0,034	
VEMS (ml) pre-bronhodilatator la 32 de săptămâni		
Valoare inițială	1730 (659)	1860 (631)
Modificare medie față de valoarea inițială	183 (31)	86 (31)
Diferență (mepolizumab comparativ cu placebo)	98	
Î 95%	(11, 184)	
Valoarea p	0,028	

	Mepolizumab 100 mg (subcutanat) N= 194	Placebo N= 191
Chestionarul SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) la 32 de săptămâni		
Valoare inițială	47,9 (19, 5)	46,9 (19,8)
Modificare medie față de valoarea inițială	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Diferență (mepolizumab comparativ cu placebo)	-7,0	
ÎI 95%	(-10,2, -3,8)	
Valoarea p	<0,001	

Reducerea ratei exacerbărilor în funcție de valoarea inițială a eozinofilelor din sânge

Tabelul 3 prezintă rezultatele unei analize combinate a celor două studii privind exacerbările (MEA112997 și MEA115588) în funcție de valoarea inițială a eozinofilelor din sânge. Rata exacerbărilor în brațul cu administrare de placebo a crescut odată cu creșterea valorilor inițiale ale eozinofilelor din sânge. Rata de reducere a exacerbărilor a fost mai mare în cazul administrării mepolizumab la pacienții cu valori mai mari ale eozinofilelor din sânge.

Tabelul 3: Analiza combinată a ratei exacerbărilor semnificative din punct de vedere clinic în funcție de valoarea inițială a eozinofilelor din sânge la pacienți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic

	Mepolizumab 75 mg intravenos/ 100 mg subcutanat N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 celule/μl		
n	123	66
Rata exacerbărilor/an	1,16	1,73
Mepolizumab comparativ cu placebo		
Raportul ratelor (ÎI 95%)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150 până la <300 celule/μl		
n	139	86
Rata exacerbărilor/an	1,01	1,41
Mepolizumab comparativ cu placebo		
Raportul ratelor (ÎI 95%)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300 până la <500 celule/μl		
n	109	76
Rata exacerbărilor/an	1,02	1,64
Mepolizumab comparativ cu placebo		
Raportul ratelor (ÎI 95%)	0,62 (0,41, 0,93)	---
500 celule/μl		
n	162	116
Rata exacerbărilor/an	0,67	2,49
Mepolizumab comparativ cu placebo		
Raportul ratelor (ÎI 95%)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Studiul MEA115575 (SIRIUS) privind reducerea utilizării corticoterapiei orale

Studiul MEA115575 a evaluat efectul mepolizumab administrat subcutanat în doză de 100 mg asupra reducerii necesității utilizării corticoterapiei orale (CTO) de întreținere în condițiile menținerii controlului astmului bronșic la subiecți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic. Pacienții au avut o valoare de eozinofile în sânge $\geq 150/\mu\text{l}$ la momentul inițial sau o valoare de eozinofile în sânge $\geq 300/\mu\text{l}$ în ultimele 12

luni înainte de screening. Pacienților li s-a administrat tratament cu mepolizumab sau placebo la interval de 4 săptămâni pe durata fazei de tratament. Pacienții au continuat tratamentul existent pentru astmul bronșic pe durata studiului cu excepția dozei de CTO care a fost redusă la interval de 4 săptămâni pe durata fazei de reducere a utilizării CTO (săptămânile 4-20), în condițiile în care se menținea controlul astmului bronșic.

În total, au fost înrolați 135 de pacienți: vârsta medie a fost de 50 de ani, 55% au fost femei și la 48% s-a administrat corticoterapie orală timp de minimum 5 ani. Doza medie inițială echivalentă cu prednison a fost de aproximativ 13 mg pe zi.

Criteriul principal de evaluare a fost reducerea procentuală a dozei zilnice a CTO (săptămânile 20 - 24), în condițiile menținerii controlului astmului bronșic în funcție de categoriile de reducere a dozei stabilite (vezi Tabelul 4). Categoriile predefinite au inclus reducerea procentuală între 90-100% până la absența reducerii dozei de prednison față de finalul fazei de optimizare. Comparația între mepolizumab și placebo a fost semnificativă statistic ($p=0,008$).

Tabelul 4: Rezultatele corespunzătoare criteriilor principale și secundare de evaluare din studiul MEA115575

	Populație cu intenție de tratament	
	Mepolizumab 100 mg (subcutanat) N= 69	Placebo N= 66
Criteriu principal de evaluare		
Reducerea procentuală a CTO față de momentul inițial (săptămânile 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%)
Fără reducerea CTO/absența controlului astmului bronșic/ oprirea tratamentului	25 (36%)	37 (56%)
Raportul probabilităților (Î 95%)	2,39 (1,25, 4,56)	
Valoare p	0,008	
Criterii secundare de evaluare (săptămânile 20-24)		
Reducerea dozei zilnice de CTO până la 0 mg/zi	10 (14%)	5 (8%)
Raportul probabilităților (Î 95%)	1,67 (0,49, 5,75)	
Valoare p	0,414	
Reducerea dozei zilnice de CTO până la ≤5 mg/zi	37 (54%)	21 (32%)
Raportul probabilităților (Î 95%)	2,45 (1,12, 5,37)	
Valoare p	0,025	
Reducerea procentuală mediană a dozei zilnice de CTO față de momentul inițial (Î 95%)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Diferență mediană (Î 95%)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
Valoare p	0,007	

Studiile de extensie în regim deschis la pacienți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) și 201312 (COSMEX)

Profilul de eficacitate pe termen lung al mepolizumab la pacienții cu astm bronșic sever persistent de tip alergic (n=998) tratați pe o perioadă mediană de 2,8 ani (interval de la 4 săptămâni la 4,5 ani) în studiile de extensie în regim deschis MEA115666, MEA115661 și 201312 a fost în general similar cu cel observat în cele 3 studii controlate cu placebo.

Rinosinuzita cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Studiul 205687 (SYNAPSE) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 52 de săptămâni, care a evaluat 407 pacienți cu RSCcPN și vârsta de 18 ani și peste.

O condiție preliminară a fost ca pacienții înrolați să aibă un scor al simptomelor de obstrucție nazală pe scala SVA (scala vizuală analogică) de peste 5 dintr-un scor maxim de 10, un scor total SVA al simptomelor >7 dintr-un scor maxim de 10 și un scor endoscopic pentru PN la nivel bilateral de ≥ 5 dintr-un scor maxim de 8 (cu un scor minim de 2 pentru fiecare cavitate nazală). De asemenea, a fost necesar ca pacienții să figureze în antecedente cu cel puțin o intervenție chirurgicală pentru polipoză nazală în ultimii 10 ani.

Principalele caracteristici inițiale au inclus media (DS) scorului endoscopic total pentru PN de 5,5 (1,29), media (DS) scorului SVA pentru obstrucție nazală de 9,0 (0,83), media (DS) scorului total SVA al simptomelor de 9,1 (0,74), media (DS) scorului SVA pentru anosmie de 9,7 (0,72) și media (DS) scorului testului privind probleme sinuso-nazale (SNOT-22) de 64,1 (18,32). Media geometrică a concentrației de eozinofile din sânge a fost de 390 celule/ μ l (IÎ 95%: 360, 420). În plus, 27% dintre pacienți au avut boală respiratorie exacerbată de acid acetilsalicilic (BREA) și 48% dintre pacienți urmaseră cel puțin 1 ciclu de tratament cu CSO pentru RSCcPN în ultimele 12 luni.

Pacienților li s-a administrat mepolizumab în doză de 100 mg sau placebo pe cale subcutanată o dată la interval de 4 săptămâni, pe lângă corticoterapie cu administrare intranasală de fond.

Criteriile principale de evaluare au fost modificarea față de valorile inițiale a scorului endoscopic total pentru PN în săptămâna 52 și modificarea față de valorile inițiale a scorului SVA mediu pentru obstrucție nazală pe parcursul săptămânilor 49-52. Principalul criteriu secundar de evaluare a fost intervalul de timp până la prima intervenție chirurgicală pentru PN până în săptămâna 52 (intervenția chirurgicală a fost definită ca orice procedură implicând utilizarea instrumentarului soldată cu efectuarea unei incizii sau excizii de țesut [de exemplu, polipectomie] la nivelul cavității nazale). Pacienții tratați cu mepolizumab au prezentat îmbunătățiri semnificativ mai mari (scăderi) ale scorului total endoscopic pentru PN în săptămâna 52 și ale scorului SVA pentru obstrucție nazală pe parcursul săptămânilor 49-52, comparativ cu placebo, iar rezultatele pentru toate criteriile secundare de evaluare au fost în favoarea mepolizumab într-o măsură semnificativă din punct de vedere statistic (vezi tabelul 5 și figura 1).

Tabelul 5: Rezumatul rezultatelor pentru criteriile principale și secundare de evaluare (populația în intenție de tratament)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N=206)
Criterii principale de evaluare		
Scorul endoscopic total în săptămâna 52^a		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Modificare mediană față de valorile inițiale	0,0	-1,0
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-0,73 (-1,11, -0,34)
Îmbunătățire cu ≥1 punct, n (%)	57 (28)	104 (50)
Îmbunătățire cu ≥2 puncte, n (%)	26 (13)	74 (36)
Scorul SVA pentru obstrucție nazală (săptămânile 49-52) ^a		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Modificare mediană față de valorile inițiale	-0,82	-4,41
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
Îmbunătățire cu ≥1 punct, n (%)	100 (50)	146 (71)
Îmbunătățire cu ≥3 puncte, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Principalul criteriu secundar de evaluare		
Intervalul de timp până la prima intervenție chirurgicală pentru polipi nazali		
Participanți la intervenția chirurgicală	46 (23)	18 (9)
Raportul riscurilor (mepolizumab/placebo) (Î 95%) ^e		0,43 (0,25, 0,76)
Valoare p ^e		0,003
Alte criterii secundare de evaluare		
Scorul SVA total (săptămânile 49-52)^a		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Modificare mediană față de valorile inițiale	-0,90	-4,48
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
Îmbunătățire cu ≥2,5 puncte (%) ^f	40	64
Scorul total SNOT-22 în săptămâna 52^{a, g}		
n	198	205
Scorul median la momentul inițial (min, max)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Modificare mediană față de valorile inițiale	-14,0	-30,0
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)
Îmbunătățire cu ≥28 puncte (%) ^f	32	54

Pacienți care au necesitat corticoterapie sistemică pentru polipoza nazală până în săptămâna 52		
Numărul pacienților la care s-a administrat ≥ 1 ciclu de tratament	74 (37)	52 (25)
Raportul probabilităților față de placebo (Î 95%) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
Valoare p ^h		0,020
Scorul SVA compus – simptome nazale (săptămânile 49-52)^{a, i}		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Modificare mediană față de valorile inițiale	-0,89	-3,96
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
Îmbunătățire cu ≥ 2 puncte, n (%) ^f	40	66
Scorul SVA pentru anosmie (săptămânile 49-52)^a		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Modificare mediană față de valorile inițiale	0,00	-0,53
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
Îmbunătățire cu ≥ 3 puncte, n (%) ^f	19	36

^a Pacienților supuși intervenției chirurgicale nazale/sinusoplastiei anterior vizitei li s-a alocat cel mai grav scor observat înainte de efectuarea intervenției chirurgicale nazale/sinusoplastiei. Cei care s-au retras din studiu fără să li se fi efectuat nicio intervenție chirurgicală nazală/sinusoplastie au primit cel mai grav scor observat înainte de retragerea din studiu.

^b Bazată pe testul Wilcoxon al sumei rangurilor.

^c Regresie cuantică în care grupul de tratament, regiunea geografică, scorul inițial și numărul inițial de eozinofile sanguine transformat logaritm(e) au constituit covariabile.

^d O îmbunătățire de trei puncte a scorului SVA pentru obstrucție nazală a fost considerată o modificare intraindividuală relevantă pentru această evaluare.

^e Valori estimate pe baza modelului Cox al riscurilor proporționale în care au constituit covariabile grupul de tratament, regiunea geografică, scorul endoscopic total inițial (evaluat la nivel central), scorul SVA inițial pentru obstrucție nazală, numărul inițial de eozinofile sanguine transformat logaritm(e) și numărul intervențiilor chirurgicale anterioare (1, 2, >2 ca variabile ordinale).

^f Valoare limită pentru îmbunătățire identificată ca modificare intraindividuală relevantă pentru această evaluare.

^g Îmbunătățire observată pe toate cele 6 domenii ale simptomelor și impactului asociat cu RSCcPN.

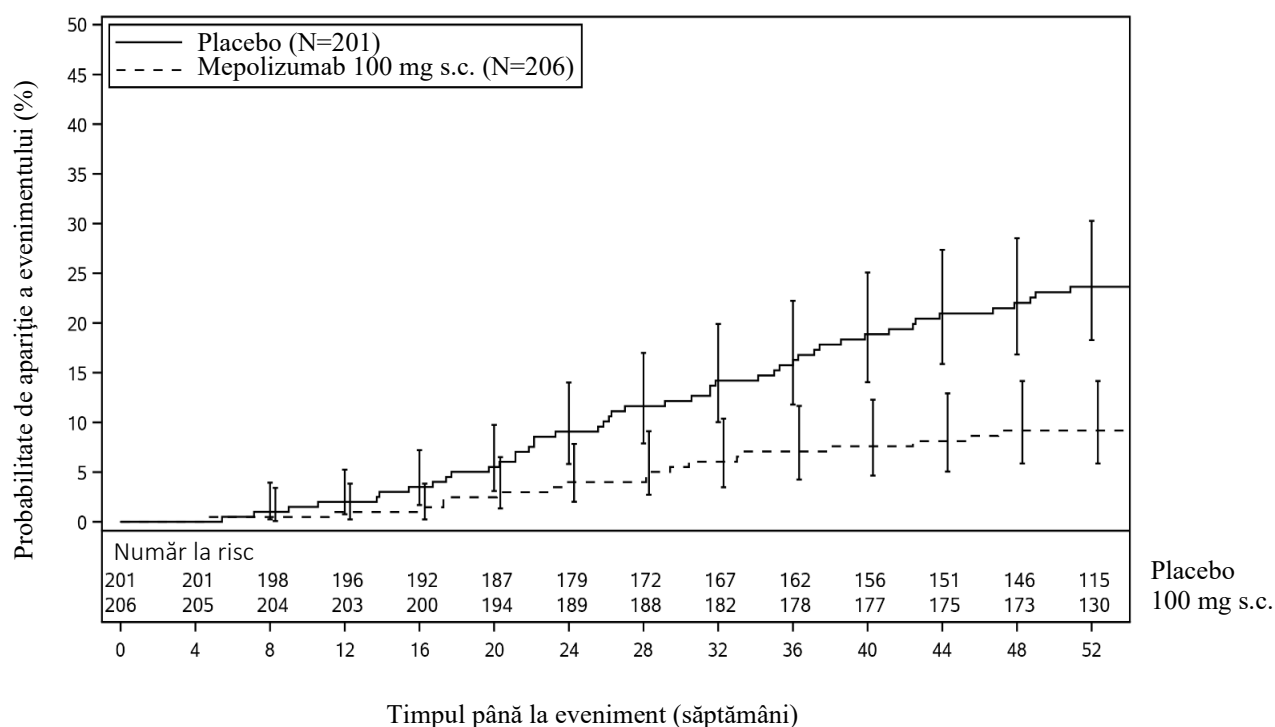
^h Analiză în care s-a utilizat modelul de regresie logistică având drept covariabile grupul de tratament regiunea geografică, numărul de cicluri de tratament cu CSO pentru PN în ultimele 12 luni (0, 1, >1 ca variabile ordinale), scorul endoscopic total pentru polipi nazali la momentul inițial (evaluat la nivel central), scorul SVA inițial pentru obstrucție nazală și numărul inițial de eozinofile sanguine transformat logaritm(e).

ⁱ Scor SVA compus pentru obstrucție nazală, catar nazal, acumulare faringo-laringiană de mucus și anosmie.

Timpul până la prima intervenție chirurgicală pentru PN

Pe parcursul perioadei de tratament de 52 de săptămâni, pacienții din grupul cu mepolizumab au avut o probabilitate mai scăzută de a fi supuși intervenției chirurgicale pentru PN decât pacienții din grupul cu placebo. Riscul de intervenție chirurgicală pe parcursul perioadei de tratament a fost semnificativ mai scăzut, cu 57%, pentru pacienții tratați cu mepolizumab în comparație cu cei la care s-a administrat placebo (raportul riscurilor: 0,43; Î 95% 0,25, 0,76; p = 0,003).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru timpul până la prima intervenție chirurgicală pentru PN



O analiză post-hoc a proporției pacienților la care s-a intervenit chirurgical a evidențiat o reducere de 61% a probabilității de intervenție chirurgicală în comparație cu placebo (RP: 0,39, ÎI 95%: 0,21, 0,72; $p = 0,003$).

Pacienți cu RSCcPN și astm bronșic concomitent

La 289 (71%) pacienți care prezentau concomitent și astm bronșic, analizele prespecificate au indicat îmbunătățiri ale rezultatelor pentru criteriile principale de evaluare, concordante cu cele observate la nivelul populației generale la pacienții tratați cu mepolizumab 100 mg comparativ cu placebo. În plus, la acești pacienți s-a observat un grad mai mare de îmbunătățire a controlului astmului bronșic între momentul inițial și săptămâna 52, conform evaluării pe baza Chestionarului privind controlul astmului bronșic (*Asthma Control Questionnaire*, ASQ-5), în grupul tratat cu doza de 100 mg mepolizumab comparativ cu grupul pe placebo (modificare mediană [C1, C3] de -0,80 [-2,20, 0,00] și, respectiv, de 0,00 [-1,10, 0,20]).

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

MEA115921 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, care a evaluat 136 de pacienți adulți cu GEPA, cu boală recurentă sau refractară în antecedente și care urmau tratament în doze stabile cu corticosteroizi cu administrare orală (CSO; doze $\geq 7,5$ până la ≤ 50 mg/zi de prednisolon/prednison) asociat sau nu cu tratament imunosupresor în doze stabile (cu excepția ciclofosfamidei). Au fost permise și alte terapii standard de fond pe parcursul studiului. Cincizeci și trei procente ($n=72$) dintre pacienți urmau concomitent și tratament imunosupresor în doze stabile. Pacienții cu GEPA cu risc de insuficiență organică sau cu risc vital au fost excluși din studiul MEA115921. Pacienților li s-a administrat fie o doză de 300 mg mepolizumab, fie placebo, pe cale subcutanată o dată la interval de 4 săptămâni, în plus față de corticoterapia de fond cu prednisolon/prednison asociată sau nu cu terapie imunosupresoare. Doza de CSO a fost redusă progresiv, la libera latitudine a investigatorului.

Remisiunea

Criteriile principale de evaluare au fost durata cumulată totală a remisiunii, definită prin Scorul Birmingham de activitate a vasculitei (*Birmingham Vasculitis Activity Score*, BVAS) = 0 plus necesitatea unei doze de prednisolon/prednison ≤ 4 mg/zi și procentul pacienților cu remisiune atât la 36, cât și la 48 de săptămâni de la începerea tratamentului. Scorul BVAS de 0 reprezintă absența oricărei activități a vasculitei.

Comparativ cu placebo, pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg au atins durate cumulate în remisiune semnificativ mai mari. În plus, comparativ cu placebo, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu mepolizumab 300 mg au obținut remisiunea atât în săptămâna 36, cât și în săptămâna 48 (tabelul 6).

Pentru ambele criterii principale de evaluare, comparativ cu placebo, efectul benefic observat în urma tratamentului cu mepolizumab 300 mg a fost prezent, indiferent dacă pacienții urmau tratament cu imunosupresoare în plus față de corticoterapia de fond.

În baza definiției remisiunii conform criteriului secundar de evaluare, reprezentat de scorul BVAS de 0 plus necesitatea unei doze de prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/zi, pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg au obținut durate cumulate în remisiune semnificativ mai mari ($p < 0,001$) și un procent mai mare de pacienți au fost în remisiune atât în săptămâna 36, cât și în săptămâna 48 ($p < 0,001$), comparativ cu placebo.

Tabelul 6: Analizele rezultatelor pentru criteriile principale de evaluare

	Număr (%) de pacienți	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300mg N=68
Durata cumulată a remisiunii pe parcursul a 52 de săptămâni		
0	55 (81)	32 (47)
>0 până la <12 săptămâni	8 (12)	8 (12)
12 până la <24 săptămâni	3 (4)	9 (13)
24 până la <36 săptămâni	0	10 (15)
□ 36 săptămâni	2 (3)	9 (13)
Raportul probabilităților (mepolizumab/placebo)		5,91
Î 95%	---	2,68, 13,03
Valoare p	---	<0,001
Pacienți aflați în remisiune în săptămânile 36 și 48	2 (3)	22 (32)
Raportul probabilităților (mepolizumab/placebo)		16,74
Î 95%	---	3,61, 77,56
Valoare p	---	<0,001

Un raport al probabilităților de >1 este în favoarea mepolizumab. Remisiune: BVAS=0 și doză de CSO ≤ 4 mg/zi.

Recurența

Comparativ cu placebo, intervalul de timp până la prima recurență a bolii a fost semnificativ mai lung pentru pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). În plus, pacienții tratați cu mepolizumab 300 mg au prezentat o reducere cu 50% a ratei de recurență anualizată, comparativ cu placebo: 1,14 comparativ cu 2,27.

Reducerea dozelor de corticosteroizi cu administrare orală

Pacienții tratați cu mepolizumab au utilizat doze zilnice medii de CSO semnificativ mai mici pe parcursul săptămânilor 48-52, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Din săptămâna 48 până în săptămâna 52, 59% și 44% dintre pacienții tratați cu mepolizumab au ajuns la doze zilnice medii de CSO $\leq 7,5$ mg/zi și, respectiv, ≤ 4 mg/zi, în comparație cu 33% și 7% în grupul cu placebo. La 18% dintre pacienții grupului tratat cu mepolizumab s-a putut reduce progresiv doza de CSO până la întreruperea completă a corticoterapiei, comparativ cu 3% în grupul cu placebo.

Chestionarul privind controlul astmului bronșic – 6 (ACQ-6)

Pacienții tratați cu mepolizumab au prezentat îmbunătățiri semnificative ale scorului ACQ 6 mediu pe parcursul săptămânilor 49-52, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Sindromul hipereozinofilic (SHE)

Studiul 200622 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 32 de săptămâni, care a evaluat 108 pacienți cu SHE și vârstă ≥ 12 ani. Pacienților li s-a administrat mepolizumab în doză de 300 mg sau placebo pe cale subcutanată o dată la interval de 4 săptămâni pe fondul continuării terapiei pentru SHE administrate curent. În studiul 200622, terapia pentru SHE a inclus, dar nu în mod exclusiv, CSO, terapii imunosupresoare, terapii cu agenți citotoxici sau alte terapii direcționate asupra simptomelor asociate cu SHE, precum omeprazolul.

Pacienții care au fost incluși în studiu prezentaseră cel puțin două episoade de exacerbare a SHE în ultimele 12 luni și au avut o concentrație sanguină a eozinofilelor de ≥ 1000 celule/ μ l în perioada de selecție. Pacienții pozitivi pentru tirozinkinaza FIP1L1-PDGFR α au fost excluși din studiu.

Criteriul principal de evaluare în studiul 200622 a fost procentul pacienților care au prezentat un episod de exacerbare a SHE pe parcursul perioadei de tratament de 32 de săptămâni. Episodul de exacerbare a SHE a fost definit printr-o agravare a semnelor și simptomelor clinice de SHE, soldată cu necesitatea creșterii dozei de CSO sau a creșterii dozelor/asocierii de terapii citotoxice sau imunosupresoare pentru SHE sau necesitatea administrării de tratament activ cu CSO în regim orb din cauza creșterii concentrației sanguine de eozinofile (în ≥ 2 ocazii).

Analiza principală a comparat pacienții care au prezentat un episod de exacerbare a SHE sau care s-au retras din studiu din grupurile de tratament cu mepolizumab și administrare de placebo. Pe parcursul perioadei de tratament de 32 de săptămâni, cu 50% mai puțini pacienți au prezentat o exacerbare a SHE ori s-au retras din studiu atunci când au fost tratați cu mepolizumab 300 mg, comparativ cu placebo: 28% comparativ cu 56% (RP de 0,28, Î 95%: 0,12, 0,64) (vezi tabelul 7). Criteriile secundare de evaluare au fost timpul până la primul episod de exacerbare a SHE, procentul pacienților care au avut o exacerbare a SHE pe parcursul săptămânilor 20-32, rata episoadelor de exacerbare a SHE și modificarea față de momentul inițial a severității fatigabilității. Rezultatele pentru toate criteriile secundare de evaluare au fost semnificative statistic și le-au susținut pe cele aferente criteriului de evaluare principal (vezi figura 2 și tabelul 8).

Tabelul 7: Rezultatele pentru criteriul principal/ale analizei principale la nivelul populației în intenție de tratament (studiul 200622)

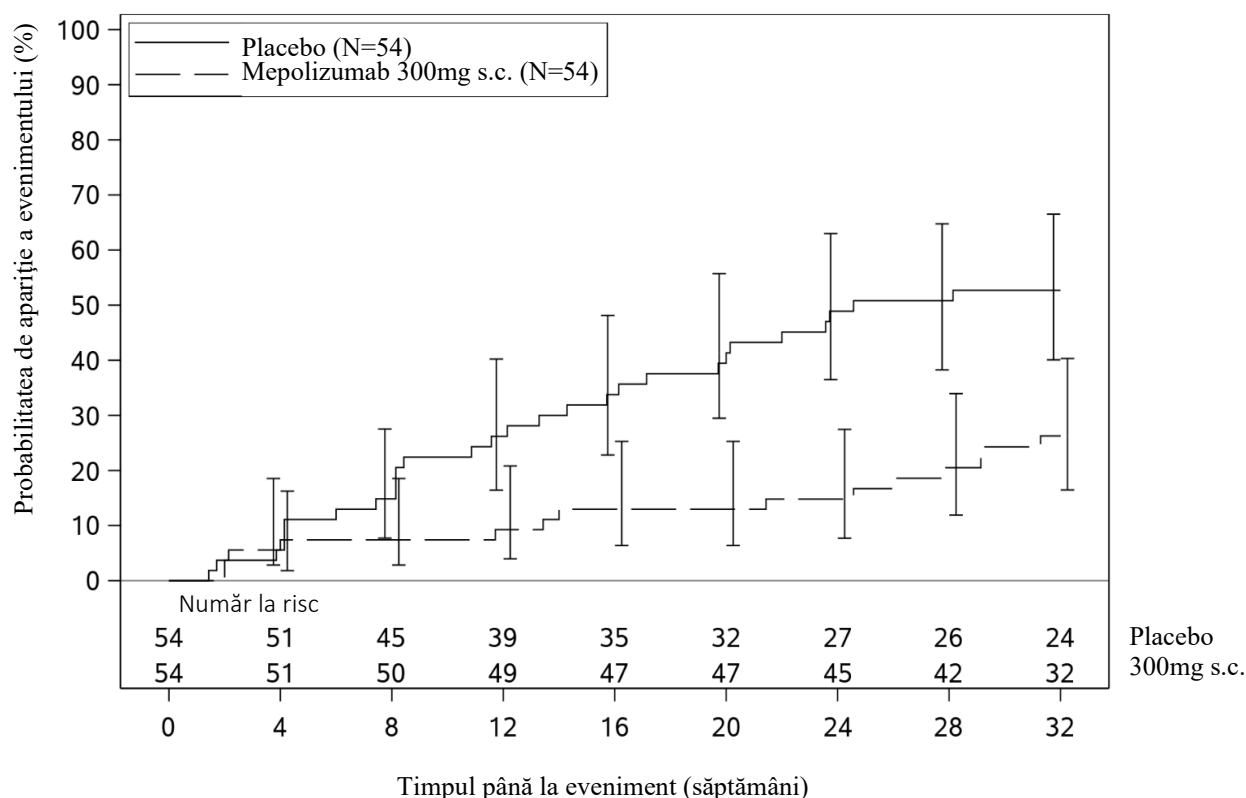
	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Proportia pacienților care au prezentat un episod de exacerbare a SHE		
Pacienți cu ≥ 1 episod de exacerbare a SHE sau care s-au retras din studiu (%)	15 (28)	30 (56)
Pacienți cu ≥ 1 episod de exacerbare a SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienți fără episoade de exacerbare a SHE care s-au retras din studiu (%)	1 (2)	2 (4)
Raportul probabilităților (Î 95%)	0,28 (0,12, 0,64)	
Valoarea p CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Timpul până la primul episod de exacerbare

La pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg, intervalul de timp până la primul episod de exacerbare s-a prelungit semnificativ comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Riscul de apariție a unui prim episod de exacerbare a SHE pe parcursul perioadei de tratament a fost cu 66% mai scăzut la pacienții tratați cu mepolizumab, comparativ cu placebo (raportul riscurilor: 0,34; Î 95 % 0,18, 0,67; $p=0,002$).

Figura 2: Curba Kaplan Meier pentru timpul până la primul episod de exacerbare a SHE



Tabelul 8: Rezultate pentru alte criterii secundare de evaluare la nivelul populației în intenție de tratament (studiul 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Episoade de exacerbare a SHE în săptămâna 20 și până în săptămâna 32, inclusiv		
Pacienți cu ≥1 episod de exacerbare a SHE sau care s-au retras din studiu (%)	9 (17)	19 (35)
Raportul probabilităților (Î 95%)	0,33 (0,13, 0,85)	
Valoarea p CMH	0,02	
Rata episoadelor de exacerbare a SHE		
Rata medie estimată/an	0,50	1,46
Raportul ratelor (Î 95%) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Valoarea p conform testului Wilcoxon al sumei rangurilor	0,002	
Modificarea față de inițial a severității fatigabilității pe baza itemului 3 din Inventarul prescurtat de evaluare a fatigabilității (<i>Brief Fatigue Inventory</i> , BFI) (gradul cel mai mare de fatigabilitate în ultimele 24 de ore) în săptămâna 32 ^b		
Modificarea mediană a scorului pentru itemul 3 din BFI	-0,66	0,32
Valoare p conform testului Wilcoxon al sumei rangurilor pentru comparația între grupuri (mepolizumab vs placebo)	0,036	

^a Un raport al ratelor < 1 este în favoarea mepolizumab.

^b Pacienții cu date indisponibile au inclus pacienți cu cele mai nefavorabile valori observate. Scala itemului 3 din BFI: 0 = nicio senzație de fatigabilitate până la 10 = cea mai gravă imaginabilă
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Studiul de extensie deschis (*open label extension*, OLE)

Studiul 205203 a fost un studiu de extensie deschis, cu durata de 20 de săptămâni, a studiului 200622. Începând din săptămâna 4, a fost permisă ajustarea terapiei pentru SHE conform standardului de îngrijire de pe plan local, concomitent cu menținerea tratamentului cu mepolizumab în doză de 300 mg. În cadrul acestui studiu, efectul tratamentului cu mepolizumab asupra reducerii exacerbărilor SHE raportat în timpul studiului 200622 s-a menținut la pacienții care au continuat tratamentul cu mepolizumab în studiul 205203, 94% (47/50) dintre pacienți neprezentând niciun episod de exacerbare. Dintre cei 72 de pacienți care au necesitat administrare de CSO în săptămânile 0-4 ale studiului OLE, 28% dintre pacienți au obținut o reducere a dozei zilnice medii de CSO cu 50% pe parcursul săptămânilor 16-20.

Copii și adolescenți

Astm bronșic sever persistent de tip alergic

În studiul MEA115588 și în studiul 200862 cu design dublu-orb, controlat cu placebo, au fost incluși 34 de adolescenți (cu vârsta între 12 și 17 ani). Dintre acești 34 de subiecți: la 12 s-a administrat placebo, la 9 s-a administrat mepolizumab 75 mg pe cale intravenoasă și la 13 s-a administrat mepolizumab 100 mg pe cale subcutanată. În cadrul unei analize combinate a acestor studii s-a observat o reducere de 40% a exacerbărilor semnificative din punct de vedere clinic la adolescenți în urma tratamentului cu mepolizumab comparativ cu placebo (raportul ratelor 0,60; ÎI 95%: 0,17, 2,10).

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

Nu există date clinice disponibile la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

SHE

Patru adolescenți (cu vârsta de 12 până la 17 ani) au fost înrolați în studiul 200622; unui adolescent i s-a administrat mepolizumab 300 mg și la 3 adolescenți s-a administrat placebo, pe o perioadă de 32 de săptămâni. Adolescentul tratat cu mepolizumab în cadrul studiului 200622 cu durata de 32 de săptămâni nu a prezentat niciun episod de exacerbare a SHE. Toți cei 4 adolescenți care au finalizat studiul 200622 au fost în continuare înrolați în studiul 205203 de extensie în regim deschis, cu durata de 20 de săptămâni, în care un adolescent a prezentat un episod de exacerbare a SHE.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea subcutanată la pacienți cu astm bronșic și RSCcPN, mepolizumab a prezentat un profil farmacocinetic aproximativ proporțional cu doza administrată pentru un interval de doze cuprins între 12,5 mg și 250 mg. Administrarea subcutanată a mepolizumab în doză de 300 mg s-a corelat cu o expunere sistemică de aproximativ trei ori mai mare decât cea obținută în cazul utilizării dozei de mepolizumab 100 mg. După administrarea unei singure doze subcutanate de 100 mg la voluntari sănătoși, valorile expunerilor sistemice la mepolizumab indiferent de tipul formulării au fost comparabile.

Absorbție

După administrarea subcutanată la voluntari sănătoși sau la pacienți cu astm bronșic, mepolizumab a fost absorbit lent cu un interval median până la obținerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) care a variat între 4 și 8 zile.

După o administrare unică subcutanată în abdomen, coapsă sau braț la voluntari sănătoși, biodisponibilitatea absolută a mepolizumab a fost de 64%, 71% și, respectiv, 75%. La pacienții cu astm bronșic, biodisponibilitatea absolută a mepolizumab administrat subcutanat în braț a variat între 74 și 80%. După

administrarea subcutanată repetată la interval de 4 săptămâni, s-a observat o acumulare aproximativ dublă la starea de echilibru.

Distribuție

După o administrare unică intravenoasă la pacienți cu astm bronșic, volumul mediu de distribuție a mepolizumab este de 55 - 85 ml/kg.

Metabolizare

Mepolizumab este un anticorp monoclonal de tip IgG1 umanizat degradat de enzime proteolitice care se regăsesc în numeroase locuri din organism, nu numai în țesuturile hepatice.

Eliminare

După o administrare unică intravenoasă la pacienți cu astm bronșic, clearance-ul sistemic mediu a variat între 1,9 și 3,3 ml/zi/kg, cu un timp mediu terminal de înjumătățire plasmatică de aproximativ 20 de zile. După administrarea subcutanată a mepolizumab, timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) a variat între 16 și 22 de zile. În analiza de farmacocinetică populațională, clearance-ul sistemic estimat al mepolizumab a fost de 3,1 ml/zi/kg.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)

Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică provenite de la pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) din toate studiile clinice (N=90). Cu toate acestea, în analiza de farmacocinetică populațională, nu s-au evidențiat efecte ale vârstei asupra farmacocineticii mepolizumab, în intervalul de vârste cuprinse între 12 și 82 de ani.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a investiga efectul insuficienței renale asupra profilului farmacocinetic al mepolizumab. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei între 50-80 ml/min. Datele provenite de la pacienți cu valori ale clearance-ului creatininei <50 ml/min sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a investiga efectul insuficienței hepatice asupra profilului farmacocinetic al mepolizumab. Deoarece mepolizumab este degradat de enzime proteolitice aflate în numeroase locuri din organism, nu numai în țesuturile hepatice, este puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă un efect asupra eliminării mepolizumab.

Copii și adolescenți

Astm bronșic eozinofilic sever și SHE

Sunt disponibile date farmacocinetice limitate cu privire la administrarea la copii și adolescenți (59 de subiecți cu esofagită de tip eozinofilic, 55 de pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever refractar și 1 pacient cu SHE). Profilul farmacocinetic al mepolizumab administrat intravenos a fost evaluat prin analiză de farmacocinetică populațională într-un studiu efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani cu esofagită eozinofilică. Profilul farmacocinetic la această populație de pacienți a fost previzibil pe baza datelor provenite de la adulți, raportat la valorile greutatei corporale. Profilul farmacocinetic al mepolizumab la adolescenți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic sau SHE înrolați în studiile de fază 3 a fost concordant cu cel observat la adulți (vezi pct. 4.2).

Profilul farmacocinetic la copii și adolescenți după administrarea subcutanată la pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani și astm bronșic sever persistent de tip alergic a fost investigat în cadrul unui studiu clinic deschis, necontrolat, cu durata de 12 săptămâni. Datele farmacocinetice la această populație au fost în general concordante cu cele înregistrate la adulți și adolescenți, după ajustarea în funcție de greutatea corporală și biodisponibilitate. Biodisponibilitatea absolută a mepolizumab administrat pe cale subcutanată este totală, comparativ cu cea observată la adulți și adolescenți, de 76%. Nivelul de expunere după administrarea subcutanată a 40 mg (pentru o greutate corporală < 40 kg) sau a 100 mg (pentru o greutate corporală ≥ 40 kg) a fost de 1,32 și, respectiv, 1,97 ori mai mare decât cea observată în cazul adulților expuși la doze de 100 mg.

Pe baza analizei prin modelare și simulare farmacocinetică a schemei de administrare în doze de 40 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni la copii cu vârste între 6 și 11 ani și greutate corporală variind între 15 și 70 kg, se estimează că nivelul de expunere pentru această schemă de administrare se va menține în medie la 38% dintre adulți la doza de 100 mg. Această schemă de administrare este considerată acceptabilă datorită indicelui terapeutic mare al mepolizumab.

GEPA

Farmacocinetica mepolizumab la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu GEPA a fost estimată prin modelare și simulare farmacocinetică pe baza farmacocineticii observate în cazul altor afecțiuni eozinofilice și se așteaptă ca aceasta să fie concordantă cu cea observată la copiii cu astm bronșic eozinofilic sever. În cazul administrării dozei recomandate la copiii cu vârsta de 6 până la 11 ani și greutatea corporală între 15 și 70 kg, se estimează că valoarea expunerii se va menține în medie la 26% din valoarea expunerii obținute la adulții tratați cu doza de 300 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deoarece mepolizumab este un anticorp monoclonal, nu s-au efectuat studii de genotoxicitate sau carcinogenitate.

Studii de toxicologie și/sau farmacologie la animale

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate efectuate la maimuțe. Administrarea intravenoasă și subcutanată la maimuțe a fost asociată cu reduceri ale concentrației de eozinofile din sângele periferic și de la nivel pulmonar, fără să se observe efecte toxicologice.

Se consideră că eozinofilele sunt asociate cu răspunsurile sistemului imunitar la unele infecții parazitare. Studiile efectuate la șoareci tratați cu anticorpi anti-IL-5 sau cu deficit genetic de IL-5 sau eozinofile nu au evidențiat scăderea capacității de eradicare a infecțiilor parazitare. Relevanța acestor rezultate la om nu este cunoscută.

Fertilitate

Nu s-a observat afectarea fertilității într-un studiu privind toxicitatea asupra fertilității și funcției generale de reproducere la șoareci efectuat cu un anticorp analog care inhibă IL-5 la șoareci. Acest studiu nu a inclus evaluarea numărului de pui sau animale tinere.

Gestație

La maimuțe, mepolizumab nu a avut niciun efect asupra gestației sau dezvoltării embrionare/fetale și postnatale (incluzând funcția imună) a puilor. Nu s-au efectuat teste pentru depistarea malformațiilor interne sau scheletice. Datele provenite de la maimuțe cynomolgus demonstrează că mepolizumab a traversat bariera placentară. Concentrațiile de mepolizumab au fost de aproximativ 1,2 - 2,4 ori mai mari la pui decât la mame timp de mai multe luni post-partum și nu au afectat sistemul imunitar al puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
Acid citric monohidrat
Polisorbat 80
Edetat disodic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este necesar, stiloul/urile injector/oare preumplut/e și seringă/seringile preumplută/te pot fi scoase de la frigider și ținute în ambalajul nedeschis timp de până la 7 zile la temperatura camerei (până la 30°C), cu condiția să fie protejate de lumină. Medicamentul trebuie aruncat dacă a fost lăsat afară din frigider timp de mai mult de 7 zile.

Conținutul stiloului/urilor injector/oare preumplut/e sau al seringii/seringilor preumplute trebuie administrat în interval de 8 ore de la deschiderea ambalajului. Medicamentul trebuie aruncat dacă nu a fost administrat în interval de 8 ore.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1 ml de soluție în seringă din sticlă de tip I cu ac fixat (oțel inoxidabil) în stilou injector (pen) preumplut.

Mărimi de ambalaj:

1 stilou injector (pen) preumplut

Ambalaj multiplu care conține 3 (3 ambalaje a câte 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

Ambalaj multiplu care conține 9 (9 ambalaje a câte 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Nucala 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1 ml de soluție în seringă din sticlă de tip I cu ac fixat (oțel inoxidabil) și sistem de protecție pasivă a acului.

Mărimi de ambalaj:

1 seringă preumplută

Ambalaj multiplu care conține 3 (3 ambalaje a câte 1) seringi preumplute

Ambalaj multiplu care conține 9 (9 ambalaje a câte 1) seringi preumplute

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,4 ml de soluție în seringă din sticlă de tip I cu ac fixat (oțel inoxidabil) și sistem de protecție pasivă a acului.

Mărimi de ambalaj:

1 seringă preumplută

Ambalaj multiplu care conține 3 (3 ambalaje a câte 1) seringi preumplute

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual. Lichidul trebuie să fie limpede până la opalescent, incolor până la galben pal sau brun pal. Dacă soluția e tulbure, prezintă diferențe de culoare sau conține particule, nu trebuie utilizată.

După scoaterea stilourilor injectoare preumplute sau a seringilor preumplute de la frigider, lăsați stilourile injectoare preumplute sau seringile preumplute la temperatura camerei timp de cel puțin 30 de minute înainte de a injecta Nucala.

La sfârșitul prospectului sunt furnizate instrucțiuni complete cu privire la administrarea subcutanată a Nucala cu ajutorul stilourilor injectoare preumplute sau al seringilor preumplute.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/15/1043/003 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (ambalaj multiplu)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (ambalaj multiplu)

Nucala 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/15/1043/005 1 seringă preumplută

EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) seringi preumplute (ambalaj multiplu)

EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) seringi preumplute (ambalaj multiplu)

Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/15/1043/009 1 seringă preumplută
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) seringi preumplute (ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 02 decembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10 august 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nucala 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține mepolizumab 100 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține mepolizumab 100 mg.

Mepolizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere liofilizată de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic eozinofilic sever

Nucala este indicat ca terapie adăugată la tratamentul astmului bronșic eozinofilic sever refractar la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste (vezi pct. 5.1).

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Nucala este indicat ca terapie adăugată la tratamentul cu corticosteroizi administrați intranazal la pacienții adulți cu RSCcPN la care corticoterapia sistemică și/sau tratamentul chirurgical nu asigură controlul adecvat al bolii.

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

Nucala este indicat ca tratament adăugat la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA) recurent-remisivă sau refractară.

Sindrom hipereozinofilic (SHE)

Nucala este indicat ca tratament adăugat la pacienții adulți cu sindrom hipereozinofilic inadecvat controlat, în absența unei cauze secundare identificabile de etiologie non-hematologică (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Nucala trebuie prescris de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul astmului bronșic eozinofilic sever, RSCcPN, GEPA sau SHE.

Doze

Astm bronșic eozinofilic sever

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste

Doza recomandată de mepolizumab este de 100 mg, administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Doza recomandată de mepolizumab este de 40 mg administrată subcutanat o dată la interval de 4 săptămâni.

Nucala este indicat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie stabilită cel puțin o dată pe an conform evaluării medicului asupra severității bolii și gradului de control al exacerbărilor.

RSCcPN

Adulți

Doza recomandată de mepolizumab este de 100 mg administrată subcutanat o dată la interval de 4 săptămâni.

Nucala este indicat pentru tratamentul de lungă durată. La pacienții care nu au prezentat răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru RSCcPN pot fi luate în considerare opțiuni alternative de tratament. Unii pacienți care inițial au avut un răspuns parțial pot prezenta ulterior ameliorări prin continuarea tratamentului și după 24 de săptămâni.

GEPA

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza recomandată de mepolizumab este de 300 mg administrată subcutanat o dată la interval de 4 săptămâni.

Dozele de mepolizumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu GEPA se bazează pe modelarea și simulare datelor (vezi pct. 5.2).

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu o greutate ≥ 40 kg

Doza recomandată de mepolizumab este de 200 mg administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu greutatea < 40 kg

Doza recomandată de mepolizumab este de 100 mg administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Nucala este indicat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reanalizată cel puțin o dată pe an, conform evaluării medicului asupra severității bolii și gradului de îmbunătățire a controlului simptomatologiei.

Pacienții la care manifestările GEPA pun în pericol viața trebuie de asemenea evaluați și din punct de vedere al necesității continuării terapiei, deoarece Nucala nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

SHE

Adulți

Doza recomandată de mepolizumab este de 300 mg, administrată subcutanat, o dată la interval de 4 săptămâni.

Nucala este indicat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reanalizată cel puțin o dată pe an conform evaluării medicului asupra severității bolii și gradului de control al simptomatologiei.

Pacienții la care manifestările SHE pun în pericol viața trebuie de asemenea evaluați din punct de vedere al necesității continuării terapiei, deoarece Nucala nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Astm bronșic eozinofilic sever

Copii cu vârsta mai mică de 6 ani

Siguranța și eficacitatea mepolizumab la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Dozele de mepolizumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu astm bronșic eozinofilic sever au fost stabilite prin studii care au furnizat date limitate privind eficacitatea, farmacocinetica și farmacodinamica și susținute de date obținute prin modelare și simulare (vezi pct. 5.1 și 5.2).

RSCcPN la copii cu vârsta sub 18 ani

Siguranța și eficacitatea la copii cu RSCcPN cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

GEPA la copii cu vârsta mai mică de 6 ani

Siguranța și eficacitatea mepolizumab la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

SHE la copii cu vârsta mai mică de 18 ani

Siguranța și eficacitatea mepolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu permit formularea de recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Nucala este indicat numai pentru injectare subcutanată și trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății. Poate fi injectat la nivelul brațului, coapsei sau abdomenului.

În cazul dozelor care necesită administrarea mai multor injecții, se recomandă ca injecțiile să fie administrate la minimum 5 cm distanță una de cealaltă.

Pulberea trebuie reconstituită înainte de administrare, iar soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Fiecare flacon de mepolizumab trebuie utilizat pentru un singur pacient și orice cantitate rămasă în flacon trebuie aruncată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Exacerbări ale astmului bronșic

Mepolizumab nu trebuie utilizat în tratamentul acut al exacerbărilor astmului bronșic.

În timpul tratamentului pot să apară manifestări corelate cu astmul bronșic sau exacerbări ale simptomatologiei. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul bronșic nu este controlat sau dacă acesta se agravează după inițierea tratamentului.

Corticosteroizi

Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei după inițierea tratamentului cu mepolizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat și sub supravegherea unui medic.

Reacții de hipersensibilitate și asociate administrării

În urma administrării mepolizumab au apărut reacții sistemice întârziate și de tip acut, inclusiv reacții de hipersensibilitate (de exemplu anafilaxie, urticarie, angioedem, erupție cutanată tranzitorie, bronhospasm, hipotensiune arterială). Aceste reacții au apărut de obicei la câteva ore după administrare, însă au existat și cazuri de debut întârziat (adică, în general, la câteva zile distanță). Aceste reacții pot apărea pentru prima dată după o perioadă îndelungată de tratament (vezi pct. 4.8). În cazul unei reacții de hipersensibilitate, trebuie inițiat un tratament adecvat, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Infecții parazitare

Este posibil ca eozinofilele să fie implicate în răspunsul imunologic împotriva unor infecții helmintice. Pacienții cu infecții helmintice pre-existente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului. Dacă infecția apare pe durata tratamentului cu mepolizumab și nu răspunde la tratamentul anti-helmintic, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului.

GEPA cu risc de insuficiență organică sau cu risc vital

Nucala nu a fost studiat la pacienți cu manifestări ale GEPA care compromit funcția organelor sau pun în pericol viața (vezi pct. 4.2).

SHE cu risc vital

Nucala nu a fost studiat la pacienți cu manifestări ale SHE care pun în pericol viața (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în eliminarea mepolizumab. S-a observat că valorile crescute de citokine proinflamatorii (de exemplu IL-6) suprimă formarea enzimelor citocromului P450 și proteinele transportoare ale medicamentului, prin intermediul receptorilor de pe hepatocite; cu toate acestea, creșterea valorilor markerilor sistemici proinflamatori în astmul bronșic sever persistent de tip alergic este minimă și nu există nicio dovadă a exprimării receptorilor IL-5 alfa pe hepatocite. Prin urmare, se consideră că probabilitatea interacțiunilor cu mepolizumab este redusă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea mepolizumab la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate din sarcină).

Mepolizumab traversează bariera placentară la maimuțe. Studiile la animale nu evidențiază efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște potențialul de a produce efecte nocive asupra fătului uman.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Nucala în timpul sarcinii. Administrarea Nucala la gravide trebuie luată în calcul numai dacă beneficiul așteptat la mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mepolizumab se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, mepolizumab a fost excretat în laptele maimuțelor cynomolgus în concentrații sub 0,5% din concentrația depistată în plasmă.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Nucala, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat reacții adverse ale tratamentului anti-IL5 asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nucala nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Astm bronșic eozinofilic sever

În studiile controlate cu placebo efectuate la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic eozinofilic sever refractar, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost cefalee (20%), reacții la nivelul locului de injectare (8%) și durere de spate (6%).

RSCcPN

Într-un studiu controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu RSCcPN, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul tratamentului au fost cefaleea (18%) și durerea de spate (7%).

GEPA

În cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți cu GEPA, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul tratamentului au fost cefaleea (32%), reacțiile la nivelul locului de injectare (15%) și durerea de spate (13%). Au fost raportate reacții sistemice alergice/de hipersensibilitate la 4% dintre pacienții cu GEPA.

SHE

În cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți cu SHE, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe durata tratamentului au fost cefaleea (13%), infecțiile de tract urinar (9%), reacțiile la nivelul locului de injectare și pirexia (în procent de 7% fiecare).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse înregistrate în cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat pentru indicația de astm bronșic eozinofilic sever la pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 100 mg pe cale subcutanată (s.c.) (n=263) din cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, la pacienți cu RSCcPN cărora li s-a administrat mepolizumab 100 mg s.c. (n=206), și în cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu GEPA cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg s.c. (n=68), în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 32 de săptămâni, efectuat la pacienți cu SHE cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg s.c. (n=54), precum și din raportările spontane de după punerea pe piață. De asemenea, datele de siguranță sunt disponibile din studiile de extensie în regim deschis la pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever (n=998) tratați pe o perioadă mediană de 2,8 ani (interval de la 4 săptămâni la 4,5 ani). Profilul de siguranță al mepolizumab la pacienții cu SHE (n=102) înrolați într-un studiu de extensie deschis, cu durata de 20 de săptămâni, a fost similar cu profilul de siguranță înregistrat la pacienții din studiul pivot controlat cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse este definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecții de tract respirator inferior Infecții de tract urinar Faringită	Frecvente
	Zona zoster**	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate (reacții alergice sistemice)*	Frecvente
	Anafilaxie**	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Congestie nazală	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere la nivelul abdomenului superior	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eczemă	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate Artralgie**	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții asociate modului de administrare (reacții sistemice non alergice)*** Reacții locale la nivelul locului de injectare Febră	Frecvente

* Incidența globală raportată a reacțiilor sistemice, inclusiv a celor de hipersensibilitate, a fost comparabilă cu cea raportată pentru placebo în studiile pentru indicația de astm bronșic eozinofilic sever. Pentru exemple privind manifestările asociate raportate și descrierea momentului debutului, vezi pct. 4.4.

** Din raportări spontane după punerea pe piață.

*** Cele mai frecvente manifestări asociate raportărilor de reacții sistemice non alergice asociate modului de administrare provenite de la pacienții din studiile pentru indicația de astm bronșic eozinofilic sever au fost erupție cutanată tranzitorie, hiperemie facială tranzitorie și mialgie; raportările privind aceste manifestări au fost rare, la <1% dintre pacienții tratați cu mepolizumab 100 mg subcutanat.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții sistemice, inclusiv reacții de hipersensibilitate, la pacienți cu RSCcPN

În cadrul studiului controlat cu placebo cu durata de 52 de săptămâni, reacțiile alergice sistemice (hipersensibilitate de tip I) au fost raportate la 2 pacienți (<1%) din grupul în care s-a administrat mepolizumab 100 mg și la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo. Nu au mai fost raportate alte reacții sistemice în grupul tratat cu mepolizumab 100 mg, iar în grupul cu administrare de placebo au fost raportate la 1 pacient (<1%).

Reacții sistemice, inclusiv reacții de hipersensibilitate, la pacienți cu GEPA

În studiul controlat cu placebo cu durata de 52 de săptămâni, procentul pacienților care au prezentat reacții sistemice (alergice și non-alergice) a fost de 6% în grupul tratat cu mepolizumab în doză de 300 mg și de 1% în grupul în care s-a administrat placebo. Reacțiile alergice sistemice/de hipersensibilitate au fost raportate la 4% dintre pacienți în grupul tratat cu mepolizumab 300 mg și la 1% dintre pacienți în grupul cu administrare de placebo. Reacțiile sistemice non-alergice (angioedem) au fost raportate de 1 (1%) pacient în grupul în care s-a administrat mepolizumab 300 mg și de niciun pacient în grupul în care s-a administrat placebo.

Reacții sistemice, inclusiv reacții de hipersensibilitate, la pacienți cu SHE

În studiul controlat cu placebo cu durata de 32 de săptămâni, 1 pacient (2%) a raportat o (altă) reacție sistemică în grupul tratat cu mepolizumab 300 mg (reacție cutanată plurifocală), comparativ cu niciun pacient în grupul cu administrare de placebo.

Reacții locale la nivelul locului de injectare

Astm bronșic eozinofilic sever

În studiile controlate cu placebo, incidența reacțiilor locale la nivelul locului de injectare asociate cu administrarea subcutanată de mepolizumab 100 mg și placebo a fost de 8% și, respectiv, 3%. Toate aceste reacții nu au fost grave, au fost de intensitate de la ușoară la moderată și în majoritatea cazurilor s-au remis în interval de câteva zile. Reacțiile locale la nivelul locului de injectare au apărut în principal la inițierea tratamentului și în decursul primelor 3 injectări, cazurile raportate fiind mai puține cu ocazia administrărilor

ulterioare. Cele mai frecvente manifestări raportate în legătură cu aceste reacții au inclus durere, eritem, edem, prurit și senzație de arsură.

RSCcPN

În cadrul studiului controlat cu placebo, reacțiile locale la nivelul locului de injectare (de exemplu, eritem, prurit) au survenit la 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 100 mg, comparativ cu <1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

GEPA

În cadrul studiului controlat cu placebo, reacțiile locale la nivelul locului de injectare (de exemplu, durere, eritem, edem) au apărut cu o frecvență de 15% la pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg, comparativ cu 13% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

SHE

În cadrul studiului controlat cu placebo, reacțiile locale la nivelul locului de injectare (de exemplu, senzație de arsură, prurit) au apărut cu o frecvență de 7% la pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg, comparativ cu 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Astm bronșic eozinofilic sever

Treizeci și șapte de adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) au fost înrolați în patru studii controlate cu placebo (25 tratați cu mepolizumab pe cale intravenoasă sau subcutanată) cu durată de 24 până la 52 de săptămâni. Treizeci și șase de copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani) au fost tratați cu mepolizumab subcutanat timp de 12 săptămâni în cadrul unui studiu clinic deschis. După o întrerupere a tratamentului timp de 8 săptămâni, 30 dintre acești pacienți au fost tratați în continuare cu mepolizumab timp de încă 52 de săptămâni. Profilul de siguranță a fost similar cu cel observat la adulți. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare.

SHE

Patru adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani au fost înrolați în studiul 200622 controlat cu placebo, dintre care un adolescent a fost tratat cu mepolizumab 300 mg și la 3 adolescenți s-a administrat placebo, pe o perioadă de 32 de săptămâni. Toți cei 4 adolescenți au fost înrolați în continuare într-un studiu de extensie deschis cu durată de 20 de săptămâni, studiul 205203 (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Doze unice de maximum 1500 mg au fost administrate intravenos într-un studiu clinic la pacienți cu eozinofilie fără să se evidențieze semne de toxicitate.

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu mepolizumab. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie să primească tratament suportiv și monitorizare adecvată după caz.

Abordarea terapeutică ulterioară se va stabili pe baza stării clinice sau conform recomandărilor Centrului Național de Toxicologie, dacă sunt disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX09.

Mecanism de acțiune

Mepolizumab este un anticorp monoclonal umanizat (IgG1, kappa), care se leagă în mod selectiv, cu afinitate și specificitate înaltă, de interleukina-5 (IL-5) umană. IL-5 este principala citokină responsabilă pentru creștere și diferențiere, recrutare, activare și supraviețuire a eozinofilelor. Mepolizumab inhibă activitatea biologică a IL-5, cu potență nanomolară, prin blocarea legării IL-5 de lanțul alfa al complexului de receptori pentru IL-5 exprimat pe suprafața celulară a eozinofilelor, inhibând astfel semnalizarea IL-5 și reducând producția și supraviețuirea eozinofilelor.

Efecte farmacodinamice

Astm bronșic eozinofilic sever

La pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever (adulți/adolescenți), după administrarea subcutanată a unei doze de 100 mg la interval de 4 săptămâni timp de 32 de săptămâni, concentrația eozinofilelor din sânge a fost redusă de la o valoare a mediei geometrice la momentul inițierii tratamentului de 290 celule/ μ l la 40 celule/ μ l la 32 de săptămâni (n=182), o reducere de 84% comparativ cu placebo.

Această amplasare a reducerii concentrației eozinofilelor din sânge s-a menținut la pacienții cu astm bronșic eozinofilic sever (n=998) tratați pe o perioadă mediană de 2,8 ani (interval de la 4 săptămâni la 4,5 ani) în studiile de extensie în regim deschis.

La copiii cu vârste între 6 și 11 ani cu astm bronșic eozinofilic sever refractar la care s-a administrat mepolizumab pe cale subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 52 săptămâni, concentrația eozinofilelor din sânge a fost redusă de la o valoare a mediei geometrice de 306 celule/ μ l la momentul inițierii tratamentului (n=16) la 48 celule/ μ l la săptămâna 52 (n=15) după o doză de 40 mg (pacienți cu o greutate corporală < 40kg), și de la 331 celule/ μ l la 44 celule/ μ l (n=10) după administrarea unei doze de 100 mg (pacienți cu greutate corporală $\geq$ 40 kg), reducerea față de inițial fiind de 85% și, respectiv, de 87%. La adulți, adolescenți și copii, această amplasare a reducerii a fost observată după 4 săptămâni de tratament.

RSCcPN

La pacienții cu RSCcPN, după administrarea subcutanată a unei doze de 100 mg mepolizumab la interval de 4 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, concentrația eozinofilelor din sânge a fost redusă de la o valoare a mediei geometrice la momentul inițierii tratamentului de 390 celule/ μ l (n=206) la 60 celule/ μ l (n=126) la 52 de săptămâni, ceea ce corespunde unei reduceri a mediei geometrice de 83% comparativ cu placebo. Această amplasare a reducerii a fost observată în interval de 4 săptămâni de la începerea tratamentului și s-a menținut pe parcursul întregii perioade de tratament de 52 de săptămâni.

GEPA

La pacienții cu GEPA, după administrarea pe cale subcutanată a unei doze de 300 mg mepolizumab o dată la interval de 4 săptămâni timp de 52 de săptămâni, concentrația eozinofilelor în sânge s-a redus de la o valoare a mediei geometrice la momentul inițierii tratamentului de 177 celule/ μ l (n=68) la 38 celule/ μ l (n=64) în săptămâna 52. A existat o reducere a mediei geometrice de 83%, comparativ cu placebo și această amplasare a reducerii a fost observată în interval de 4 săptămâni de la începerea tratamentului.

SHE

La pacienți cu SHE (adulți/adolescenți), după administrarea pe cale subcutanată a unei doze de 300 mg mepolizumab la interval de 4 săptămâni timp de 32 de săptămâni, s-a observat reducerea concentrației eozinofilelor în sânge în interval de 2 săptămâni de la începerea tratamentului. În săptămâna 32, concentrația eozinofilelor în sânge scăzuse de la o valoare inițială a mediei geometrice de 1460 celule/ μ l (n=54) la 70 celule/ μ l (n=48), observându-se o reducere a mediei geometrice de 92%, comparativ cu placebo. Această amplitudine a reducerii s-a menținut timp de alte 20 de săptămâni la pacienții care au continuat tratamentul cu mepolizumab în cadrul studiului de extensie deschis.

Imunogenitate

Astm bronșic eozinofilic sever, RSCcPN, GEPA și SHE

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale tratamentelor bazate pe proteine și peptide, este posibil să apară anticorpi anti-mepolizumab după tratament. În studiile controlate cu placebo, 15/260 (6%) dintre adulții și adolescenții cu astm bronșic eozinofilic sever refractar tratați cu doza de 100 mg, 6/196 (3%) dintre adulții cu RSCcPN tratați cu doza de 100 mg, 1/68 (<2%) dintre adulții cu GEPA tratați cu doza de 300 mg și 1/53 (2%) dintre adulții și adolescenții cu SHE tratați cu doza de 300 mg de mepolizumab, administrată subcutanat au prezentat niveluri detectabile de anticorpi anti-mepolizumab după ce li s-a administrat cel puțin o doză de mepolizumab.

Profilul de imunogenitate al mepolizumab la pacienții cu astm bronșic eozinofilic sever refractar (n=998) tratați pe o perioadă mediană de 2,8 ani (interval de la 4 săptămâni la 4,5 ani) sau la pacienții cu SHE (n=102) tratați pe o perioadă de 20 de săptămâni în studiile de extensie în regim deschis a fost similar cu cel observat în studiile controlate cu placebo.

Dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm bronșic eozinofilic sever refractar, după administrarea de mepolizumab fie în doză de 40 mg pe cale subcutanată (greutate corporală < 40kg), fie în doză de 100 mg pe cale subcutanată (greutate corporală $\geq$ 40 kg), 2/35 (6%) au prezentat niveluri detectabile de anticorpi anti-mepolizumab după primirea a cel puțin unei doze de medicament în timpul fazei inițiale, de tratament pe termen scurt a studiului. Niciunul dintre copii nu a prezentat anticorpi anti-mepolizumab detectabili pe parcursul fazei de tratament de lungă durată a studiului. Au fost depistați anticorpi neutralizanți la un pacient adult cu astm bronșic eozinofilic sever refractar și la niciunul dintre pacienții cu RSCcPN, GEPA sau SHE. Anticorpii anti-mepolizumab nu au avut un impact clar asupra farmacocineticii și farmacodinamicii mepolizumab la majoritatea pacienților și nu a existat nicio dovadă a unei corelații între titrurile de anticorpi și modificarea concentrației de eozinofile din sânge.

Eficacitate clinică

Astm bronșic eozinofilic sever

Eficacitatea mepolizumab în tratamentul unui grup țintit de pacienți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic a fost evaluată în 3 studii clinice randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu durată între 24 și 52 săptămâni, care au înrolat pacienții cu vârsta de minimum 12 ani. La acești pacienți fie nu se obținuse controlul bolii (cel puțin două exacerbări severe ale bolii în ultimele 12 luni) prin tratament standard, incluzând cel puțin corticoterapie inhalatorie (CTI) în doze mari plus tratament(e) suplimentar(e) pentru controlul bolii, fie erau dependenți de corticoterapie sistemică. Tratamentele suplimentare pentru controlul bolii au inclus agonști beta₂-adrenergici cu durată lungă de acțiune (LABA), anti-leukotriene, antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA), teofilină și corticoterapie orală (CTO).

Cele două studii privind exacerbările bolii, MEA112997 și MEA115588, au înrolat în total 1192 pacienți, 60% femei, cu o vârstă medie de 49 de ani (interval 12 – 82). Procentul de pacienți cu CTO de întreținere a fost de 31% și, respectiv, 24%. A fost necesar ca pacienții să aibă în ultimele 12 luni antecedente de două sau mai multe exacerbări severe ale astmului bronșic, care au necesitat tratament cu corticosteroizi orali sau sistemici și disfuncție pulmonară la momentul inițial (VEMS <80% înainte de administrarea bronhodilatatorului la adulți și <90% la adolescenți). Numărul mediu de exacerbări în ultimul an a fost de

3,6, iar valoarea medie prezisă a VEMS înainte de administrarea bronhodilatatorului a fost 60%. Pe durata studiilor pacienții au continuat tratamentul care li se administra pentru astm bronșic.

În studiul MEA115575 privind reducerea utilizării corticoterapiei orale au fost înrolați, în total, 135 de pacienți (55% au fost femei cu vârsta medie de 50 de ani) tratați zilnic cu CTO (5-35 mg pe zi) și CTI în doze mari plus un medicament suplimentar pentru controlul bolii.

Studiul cu doze diferite MEA112997 (DREAM) de evaluare a eficacității

În studiul MEA112997, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric, cu durata de 52 de săptămâni, care a înrolat 616 pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever refractar, mepolizumab a determinat reducerea semnificativă a exacerbărilor astmului bronșic relevante din punct de vedere clinic (definite ca agravarea astmului bronșic care impune utilizarea corticoterapiei orale/sistemice și/sau spitalizare și/sau prezentări la unitățile de primiri urgențe), în cazul administrării intravenoase în doze de 75 mg, 250 mg sau 750 mg, față de placebo (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Frecvența exacerbărilor semnificative din punct de vedere clinic la 52 de săptămâni în rândul populației cu intenție de tratament

	Mepolizumab administrat intravenos			Placebo
	75 mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	n= 155
Rata exacerbărilor/an	1,24	1,46	1,15	2,40
Reducere procentuală	48%	39%	52%	
Raportul ratelor (Î 95%)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
Valoare p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Studiul MEA115588 (MENSA) privind reducerea exacerbărilor

MEA115588 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric, care a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu mepolizumab ca tratament asociat la 576 pacienți cu astm bronșic administrării sever refractar definit ca valoare a concentrației de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 celule/ μ l la inițierea tratamentului sau ≥ 300 celule/ μ l în ultimele 12 luni.

Pacienților li s-a administrat tratament cu mepolizumab 100 mg administrat subcutanat, mepolizumab 75 mg administrat intravenos sau placebo o dată la interval de 4 săptămâni timp de 32 de săptămâni. Criteriul principal de evaluare a fost frecvența exacerbărilor astmului bronșic semnificative din punct de vedere clinic, iar gradul de reducere corespunzător ambelor brațe de tratament cu mepolizumab comparativ cu placebo a fost semnificativ statistic ($p < 0,001$). Tabelul 2 prezintă rezultatele asociate criteriului principal și criteriilor secundare de evaluare referitoare la pacienții tratați cu mepolizumab administrat subcutanat sau cu placebo.

Tabelul 2: Rezultatele corespunzătoare criteriilor principale și secundare de evaluare la 32 de săptămâni în rândul populației cu intenție de tratament (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subcutanat) N= 194	Placebo N= 191
Criteriu principal de evaluare		
Frecvența exacerbărilor semnificative din punct de vedere clinic		
Rata exacerbărilor/an	0,83	1,74
Reducere procentuală	53%	-
Raportul ratelor (Î 95%)	0,47 (0,35, 0,64)	

	Mepolizumab 100 mg (subcutanat) N= 194	Placebo N= 191
Valoarea p	<0,001	
Criterii secundare de evaluare		
Frecvența exacerbărilor care au impus spitalizare/prezentare la urgențe		
Rata exacerbărilor/an	0,08	0,20
Reducere procentuală	61%	–
Raportul ratelor (Î 95%)	0,39 (0,18, 0,83)	
Valoarea p	0,015	
Frecvența exacerbărilor care au impus spitalizare		
Rata exacerbărilor/an	0,03	0,10
Reducere procentuală	69%	–
Raportul ratelor (Î 95%)	0,31 (0,11, 0,91)	
Valoarea p	0,034	
VEMS (ml) pre-bronhodilatator la 32 de săptămâni		
Valoare inițială	1730 (659)	1860 (631)
Modificare medie față de valoarea inițială	183 (31)	86 (31)
Diferență (mepolizumab comparativ cu placebo)	98	
Î 95%	(11, 184)	
Valoarea p	0,028	
Chestionarul SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) la 32 de săptămâni		
Valoare inițială	47,9 (19, 5)	46,9 (19,8)
Modificare medie față de valoarea inițială	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Diferență (mepolizumab comparativ cu placebo)	-7,0	
Î 95%	(-10,2, -3,8)	
Valoarea p	<0,001	

Reducerea ratei exacerbărilor în funcție de valoarea inițială a eozinofilelor din sânge

Tabelul 3 prezintă rezultatele unei analize combinate a celor două studii privind exacerbările (MEA112997 și MEA115588) în funcție de valoarea inițială a eozinofilelor din sânge. Rata exacerbărilor în brațul cu administrare de placebo a crescut odată cu creșterea valorilor inițiale ale eozinofilelor din sânge. Rata de reducere a exacerbărilor a fost mai mare în cazul administrării mepolizumab la pacienții cu valori mai mari ale eozinofilelor din sânge.

Tabelul 3: Analiza combinată a ratei exacerbărilor semnificative din punct de vedere clinic în funcție de valoarea inițială a eozinofilelor din sânge la pacienți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic

	Mepolizumab 75 mg intravenos/ 100 mg subcutanat N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 celule/μl		
n	123	66

	Mepolizumab 75 mg intravenos/ 100 mg subcutanat N=538	Placebo N=346
Rata exacerbărilor/an	1,16	1,73
Mepolizumab comparativ cu placebo		
Raportul ratelor (Î 95%)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150 până la <300 celule/μl		
n	139	86
Rata exacerbărilor/an	1,01	1,41
Mepolizumab comparativ cu placebo		
Raportul ratelor (Î 95%)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300 până la <500 celule/μl		
n	109	76
Rata exacerbărilor/an	1,02	1,64
Mepolizumab comparativ cu placebo		
Raportul ratelor (Î 95%)	0,62 (0,41, 0,93)	---
500 celule/μl		
n	162	116
Rata exacerbărilor/an	0,67	2,49
Mepolizumab comparativ cu placebo		
Raportul ratelor (Î 95%)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Studiul MEA115575 (SIRIUS) privind reducerea utilizării corticoterapiei orale

Studiul MEA115575 a evaluat efectul mepolizumab administrat subcutanat în doză de 100 mg asupra reducerii necesității utilizării corticoterapiei orale (CTO) de întreținere în condițiile menținerii controlului astmului bronșic la subiecți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic. Pacienții au avut o valoare de eozinofile în sânge $\geq 150/\mu\text{l}$ la momentul inițial sau o valoare de eozinofile în sânge $\geq 300/\mu\text{l}$ în ultimele 12 luni înainte de screening. Pacienților li s-a administrat tratament cu mepolizumab sau placebo la interval de 4 săptămâni pe durata fazei de tratament. Pacienții au continuat tratamentul existent pentru astmul bronșic pe durata studiului cu excepția dozei de CTO care a fost redusă la interval de 4 săptămâni pe durata fazei de reducere a utilizării CTO (săptămânile 4 - 20), în condițiile în care se menținea controlul astmului bronșic.

În total, au fost înrolați 135 de pacienți: vârsta medie a fost de 50 de ani, 55% au fost femei și la 48% s-a administrat corticoterapie orală timp de minimum 5 ani. Doza medie inițială echivalentă cu prednison a fost de aproximativ 13 mg pe zi.

Criteriul principal de evaluare a fost reducerea procentuală a dozei zilnice a CTO (săptămânile 20 - 24), în condițiile menținerii controlului astmului bronșic în funcție de categoriile de reducere a dozei stabilite (vezi Tabelul 4). Categoriile predefinite au inclus reducerea procentuală între 90-100% până la absența reducerii dozei de prednison față de finalul fazei de optimizare. Compararea între mepolizumab și placebo a fost semnificativă statistic ($p=0,008$).

Tabelul 4: Rezultatele corespunzătoare criteriilor principale și secundare de evaluare din studiul MEA115575

	Populație cu intenție de tratament	
	Mepolizumab 100 mg (subcutanat) N= 69	Placebo N= 66
Criteriu principal de evaluare		
Reducerea procentuală a CTO față de momentul inițial (săptămânile 20-24)		

	Populație cu intenție de tratament	
	Mepolizumab 100 mg (subcutanat) N= 69	Placebo N= 66
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Fără reducerea CTO/absența controlului astmului bronșic/ oprirea tratamentului	25 (36%)	37 (56%)
Raportul probabilităților (Î 95%)	2,39 (1,25, 4,56)	
Valoare p	0,008	
Criterii secundare de evaluare (săptămânile 20-24)		
Reducerea dozei zilnice de CTO până la 0 mg/zi	10 (14%)	5 (8%)
Raportul probabilităților (Î 95%)	1,67 (0,49, 5,75)	
Valoare p	0,414	
Reducerea dozei zilnice de CTO până la ≤5 mg/zi	37 (54%)	21 (32%)
Raportul probabilităților (Î 95%)	2,45 (1,12, 5,37)	
Valoare p	0,025	
Reducerea procentuală mediană a dozei zilnice de CTO față de momentul inițial (Î 95%)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Diferență mediană (Î 95%)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
Valoare p	0,007	

Studiile de extensie în regim deschis la pacienți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) și 201312 (COSMEX)

Profilul de eficacitate pe termen lung al mepolizumab la pacienții cu astm bronșic sever persistent de tip alergic (n=998) tratați pe o perioadă mediană de 2,8 ani (interval de la 4 săptămâni la 4,5 ani) în studiile de extensie în regim deschis MEA115666, MEA115661 și 201312 a fost în general concordant cu cel observat în cele 3 studii controlate cu placebo.

Rinosinuzita cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Studiul 205687 (SYNAPSE) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 52 de săptămâni, care a evaluat 407 pacienți cu RSCcPN și vârsta de 18 ani și peste.

O condiție preliminară a fost ca pacienții înrolați să aibă un scor al simptomelor de obstrucție nazală pe scala SVA (scala vizuală analogică) de peste 5 dintr-un scor maxim de 10, un scor SVA total al simptomelor >7 dintr-un scor maxim de 10 și un scor endoscopic pentru PN la nivel bilateral de ≥5 dintr-un scor maxim de 8 (cu un scor minim de 2 pentru fiecare cavitate nazală). De asemenea, a fost necesar ca pacienții să figureze în antecedente cu cel puțin o intervenție chirurgicală pentru polipoză nazală în ultimii 10 ani.

Principalele caracteristici inițiale au inclus media (DS) scorului endoscopic total pentru PN de 5,5 (1,29), media (DS) scorului SVA pentru obstrucție nazală de 9,0 (0,83), media (DS) scorului total SVA al simptomelor de 9,1 (0,74), media (DS) scorului SVA pentru anosmie de 9,7 (0,72) și media (DS) scorului testului privind probleme sinuso-nazale (SNOT-22) de 64,1 (18,32). Media geometrică a concentrației de eozinofile din sânge a fost de 390 celule/μl (Î 95%: 360, 420). În plus, 27% dintre pacienți au avut boală respiratorie exacerbată de acid acetilsalicilic (BREA) și 48% dintre pacienți urmaseră cel puțin 1 ciclu de tratament cu CSO pentru RSCcPN în ultimele 12 luni.

Pacienților li s-a administrat mepolizumab în doză de 100 mg sau placebo pe cale subcutanată o dată la interval de 4 săptămâni, pe lângă corticoterapia cu administrare intranasală de fond.

Criteriile principale de evaluare au fost modificarea față de valorile inițiale a scorului endoscopic total pentru PN în săptămâna 52 și modificarea față de valorile inițiale a scorului SVA mediu pentru obstrucție nazală pe parcursul săptămânilor 49-52. Principalul criteriu secundar de evaluare a fost intervalul de timp până la prima intervenție chirurgicală pentru PN până în săptămâna 52 (intervenția chirurgicală a fost definită ca orice procedură implicând utilizarea instrumentarului soldată cu efectuarea unei incizii sau excizii de țesut [de exemplu, polipectomie] la nivelul cavității nazale). Pacienții tratați cu mepolizumab au prezentat îmbunătățiri semnificativ mai mari (scăderi) ale scorului total endoscopic pentru PN în săptămâna 52 și ale scorului SVA pentru obstrucție nazală pe parcursul săptămânilor 49-52 comparativ cu placebo și rezultatele pentru toate criteriile secundare de evaluare au fost în favoarea mepolizumab într-o măsură semnificativă din punct de vedere statistic (vezi tabelul 5 și figura 1).

Tabelul 5: Rezumatul rezultatelor pentru criteriile principale și secundare de evaluare (populația în intenție de tratament)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N=206)
Criterii principale de evaluare		
Scorul endoscopic total în săptămâna 52^a		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Modificare mediană față de valorile inițiale	0,0	-1,0
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-0,73 (-1,11, -0,34)
Îmbunătățire cu ≥1 punct, n (%)	57 (28)	104 (50)
Îmbunătățire cu ≥2 puncte, n (%)	26 (13)	74 (36)
Scorul SVA pentru obstrucție nazală (săptămânile 49-52)^a		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Modificare mediană față de valorile inițiale	-0,82	-4,41
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
Îmbunătățire cu ≥1 punct, n (%)	100 (50)	146 (71)
Îmbunătățire cu ≥3 puncte, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Principalul criteriu secundar de evaluare		
Intervalul de timp până la prima intervenție chirurgicală pentru polipi nazali		
Participanți la intervenția chirurgicală	46 (23)	18 (9)
Raportul riscurilor (mepolizumab/placebo) (Î 95%) ^e		0,43 (0,25, 0,76)
Valoare p ^e		0,003
Alte criterii secundare de evaluare		
Scorul SVA total (săptămânile 49-52)^a		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Modificare mediană față de valorile inițiale	-0,90	-4,48
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
Îmbunătățire cu ≥2,5 puncte (%) ^f	40	64
Scorul total SNOT-22 în săptămâna 52^{a, g}		
n	198	205
Scorul median la momentul inițial (min, max)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Modificare mediană față de valorile inițiale	-14,0	-30,0
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)
Îmbunătățire cu ≥28 puncte (%) ^f	32	54

Pacienți care au necesitat corticoterapie sistemică pentru polipoza nazală până în săptămâna 52		
Numărul pacienților la care s-a administrat ≥ 1 ciclu de tratament	74 (37)	52 (25)
Raportul probabilităților față de placebo (Î 95%) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
Valoare p ^h		0,020
Scorul SVA compus – simptome nazale (săptămânile 49-52)^{a, i}		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Modificare mediană față de valorile inițiale	-0,89	-3,96
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
Îmbunătățire cu ≥ 2 puncte, n (%) ^f	40	66
Scorul SVA pentru anosmie (săptămânile 49-52)^a		
Scorul median la momentul inițial (min, max)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Modificare mediană față de valorile inițiale	0,00	-0,53
Valoare p ^b		<0,001
Diferența medianelor (Î 95%) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
Îmbunătățire cu ≥ 3 puncte, n (%) ^f	19	36

^a Pacienților supuși intervenției chirurgicale nazale/sinusoplatiei anterior vizitei li s-a alocat cel mai grav scor observat înainte de efectuarea intervenției chirurgicale nazale/sinusoplastiei. Cei care s-au retras din studiu fără să li se fi efectuat nicio intervenție chirurgicală nazală/sinusoplastie au primit cel mai grav scor observat înainte de retragerea din studiu.

^b Bazată pe testul Wilcoxon al sumei rangurilor.

^c Regresie cuantică în care grupul de tratament, regiunea geografică, scorul inițial și numărul inițial de eozinofile sanguine transformat logaritmic(e) au constituit covariabile.

^d O îmbunătățire de trei puncte a scorului SVA pentru obstrucție nazală a fost considerată o modificare intraindividuală relevantă pentru această evaluare.

^e Valori estimate pe baza modelului Cox al riscurilor proporționale în care au constituit covariabile grupul de tratament, regiunea geografică, scorul endoscopic total inițial (evaluat la nivel central), scorul SVA inițial pentru obstrucție nazală, numărul inițial de eozinofile sanguine transformat logaritmic(e) și numărul intervențiilor chirurgicale anterioare (1, 2, >2 ca variabile ordinale).

^f Valoare limită pentru îmbunătățire identificată ca modificare intraindividuală relevantă pentru această evaluare.

^g Îmbunătățire observată pe toate cele 6 domenii ale simptomelor și impactului asociat cu RSCcPN.

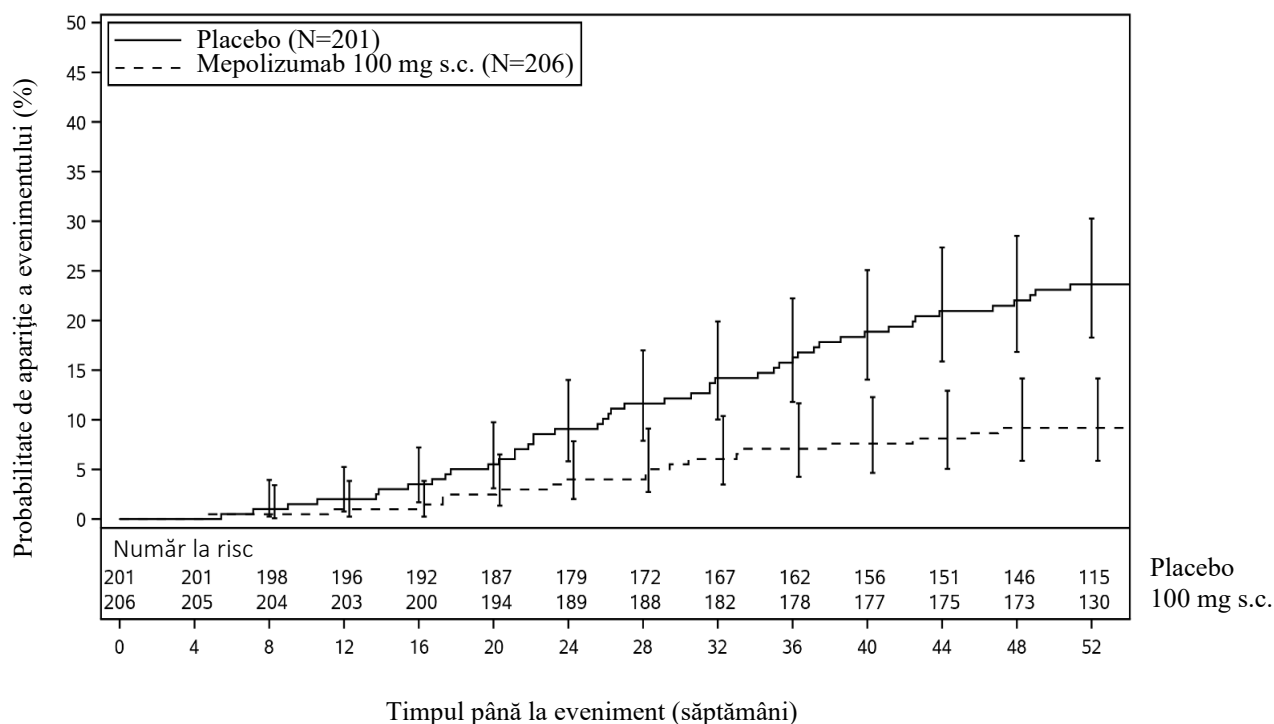
^h Analiză în care s-a utilizat modelul de regresie logistică având drept covariabile grupul de tratament regiunea geografică, numărul de cicluri de tratament cu CSO pentru PN în ultimele 12 luni (0, 1, >1 ca variabile ordinale), scorul endoscopic total pentru polipi nazali la momentul inițial (evaluat la nivel central), scorul SVA inițial pentru obstrucție nazală și numărul inițial de eozinofile sanguine transformat logaritmic(e).

ⁱ Scor SVA compus pentru obstrucție nazală, catar nazal, acumulare faringo-laringiană de mucus și anosmie.

Timpul până la prima intervenție chirurgicală pentru PN

Pe parcursul perioadei de tratament de 52 de săptămâni, pacienții din grupul cu mepolizumab au avut o probabilitate mai scăzută de a fi supuși intervenției chirurgicale pentru PN decât pacienții din grupul cu placebo. Riscul de intervenție chirurgicală pe parcursul perioadei de tratament a fost semnificativ mai scăzut, cu 57%, pentru pacienții tratați cu mepolizumab în comparație cu cei la care s-a administrat placebo (raportul riscurilor: 0,43; Î 95% 0,25, 0,76; p = 0,003).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru timpul până la prima intervenție chirurgicală pentru PN



O analiză post-hoc a proporției pacienților la care s-a intervenit chirurgical a evidențiat o reducere de 61% a probabilității de intervenție chirurgicală în comparație cu placebo (RP: 0,39, ÎI 95%: 0,21, 0,72; $p=0,003$).

Pacienți cu RSCcPN și astm bronșic concomitent

La 289 (71%) pacienți care prezentau concomitent și astm bronșic, analizele prespecificate au indicat îmbunătățiri ale rezultatelor pentru criteriile principale de evaluare, concordante cu cele observate la nivelul populației generale la pacienții tratați cu mepolizumab 100 mg comparativ cu placebo. În plus, la acești pacienți s-a observat un grad mai mare de îmbunătățire a controlului astmului bronșic între momentul inițial și săptămâna 52, conform evaluării pe baza Chestionarului privind controlul astmului bronșic (*Asthma Control Questionnaire*, ASQ-5), în grupul tratat cu doza de 100 mg mepolizumab comparativ cu grupul pe placebo (modificare mediană [C1, C3] de -0,80 [-2,20, 0,00] și, respectiv, de 0,00 [-1,10, 0,20]).

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

MEA115921 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, care a evaluat 136 de pacienți adulți cu GEPA, cu boală recurentă sau refractară în antecedente și care urmau tratament în doze stabile cu corticosteroizi cu administrare orală (CSO; doze $\geq 7,5$ până la ≤ 50 mg/zi de prednisolon/prednison) asociat sau nu cu tratament imunosupresor în doze stabile (cu excepția ciclofosfamidei). Au fost permise și alte terapii standard de fond pe parcursul studiului. Cincizeci și trei procente ($n=72$) dintre pacienți urmau concomitent și tratament imunosupresor în doze stabile. Pacienții cu GEPA cu risc de insuficiență organică sau cu risc vital au fost excluși din studiul MEA115921. Pacienților li s-a administrat fie o doză de 300 mg mepolizumab, fie placebo, pe cale subcutanată o dată la interval de 4 săptămâni, în plus față de corticoterapia de fond cu prednisolon/prednison asociată sau nu cu terapie imunosupresoare. Doza de CSO a fost redusă progresiv, la libera latitudine a investigatorului.

Remisiunea

Criteriile principale de evaluare au fost durata cumulată totală a remisiunii, definită prin Scorul Birmingham de activitate a vasculitei (*Birmingham Vasculitis Activity Score*, BVAS) = 0 plus necesitatea unei doze de prednisolon/prednison ≤ 4 mg/zi și procentul pacienților cu remisiune atât la 38, cât și la 48 de săptămâni de la începerea tratamentului. Scorul BVAS de 0 reprezintă absența oricărei activități a vasculitei.

Comparativ cu placebo, pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg au atins durate cumulate în remisiune semnificativ mai mari. În plus, comparativ cu placebo, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu mepolizumab 300 mg au obținut remisiunea atât în săptămâna 36, cât și în săptămâna 48 (tabelul 6).

Pentru ambele criterii principale de evaluare, comparativ cu placebo, efectul benefic observat în urma tratamentului cu mepolizumab 300 mg a fost prezent, indiferent dacă pacienții urmau tratament cu imunosupresoare în plus față de corticoterapia de fond.

În baza definiției remisiunii conform criteriului secundar de evaluare, reprezentat de scorul BVAS de 0 plus necesitatea unei doze de prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/zi, pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg au obținut durate cumulate în remisiune semnificativ mai mari ($p < 0,001$) și un procent mai mare de pacienți au fost în remisiune atât în săptămâna 36, cât și în săptămâna 48 ($p < 0,001$), comparativ cu placebo.

Tabelul 6: Analizele rezultatelor pentru criteriile principale de evaluare

	Număr (%) de pacienți	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300mg N=68
Durata cumulată a remisiunii pe parcursul a 52 de săptămâni		
0	55 (81)	32 (47)
>0 până la <12 săptămâni	8 (12)	8 (12)
12 până la <24 săptămâni	3 (4)	9 (13)
24 până la <36 săptămâni	0	10 (15)
≥ 36 săptămâni	2 (3)	9 (13)
Raportul probabilităților (mepolizumab/placebo)		5,91
Î 95%	---	2,68, 13,03
Valoare p	---	<0,001
Pacienți aflați în remisiune în săptămânile 36 și 48	2 (3)	22 (32)
Raportul probabilităților (mepolizumab/placebo)		16,74
Î 95%	---	3,61, 77,56
Valoare p	---	<0,001

Un raport al probabilităților de >1 este în favoarea mepolizumab. Remisiune: BVAS=0 și doză de CSO ≤ 4 mg/zi.

Recurența

Comparativ cu placebo, intervalul de timp până la prima recurență a bolii a fost semnificativ mai lung pentru pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). În plus, pacienții tratați cu mepolizumab 300 mg au prezentat o reducere cu 50% a ratei de recurență anualizată comparativ cu placebo: 1,14 comparativ cu 2,27.

Reducerea dozelor de corticosteroizi cu administrare orală

Pacienții tratați cu mepolizumab au utilizat doze zilnice medii de CSO semnificativ mai mici pe parcursul săptămânilor 48-52, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Din săptămâna 48 până în săptămâna 52, 59% și 44% dintre pacienții tratați cu mepolizumab au ajuns la doze zilnice medii de CSO $\leq 7,5$ mg/zi și, respectiv, ≤ 4 mg/zi, în comparație cu 33% și 7% în grupul cu placebo. La 18% dintre pacienții grupului tratat cu mepolizumab s-a putut reduce progresiv doza de CSO până la întreruperea completă a corticoterapiei, comparativ cu 3% în grupul cu placebo.

Chestionarul privind controlul astmului bronșic – 6 (ACQ-6)

Pacienții tratați cu mepolizumab au prezentat îmbunătățiri semnificative ale scorului ACQ 6 mediu pe parcursul săptămânilor 49-52, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Sindromul hipereozinofilic (SHE)

Studiul 200622 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 32 de săptămâni, care a evaluat 108 pacienți cu SHE și vârstă ≥ 12 ani. Pacienților li s-a administrat mepolizumab în doză de 300 mg sau placebo pe cale subcutanată o dată la interval de 4 săptămâni pe fondul continuării terapiei pentru SHE administrate curent. În studiul 200622, terapia pentru SHE a inclus, dar nu în mod exclusiv, CSO, terapii imunosupresoare, terapii cu agenți citotoxici sau alte terapii direcționate asupra simptomelor asociate cu SHE, precum omeprazolul.

Pacienții care au fost incluși în studiu prezentaseră cel puțin două episoade de exacerbare a SHE în ultimele 12 luni și au avut o concentrație sanguină a eozinofilelor de ≥ 1000 celule/ μ l în perioada de selecție. Pacienții pozitivi pentru tirozinkinaza FIP1L1-PDGFR α au fost excluși din studiu.

Criteriul principal de evaluare în studiul 200622 a fost procentul pacienților care au prezentat un episod de exacerbare a SHE pe parcursul perioadei de tratament de 32 de săptămâni. Episodul de exacerbare a SHE a fost definit printr-o agravare a semnelor și simptomelor clinice de SHE, soldată cu necesitatea creșterii dozei de CSO sau a creșterii dozelor/asocierii de terapii citotoxice sau imunosupresoare pentru SHE sau necesitatea administrării de tratament activ cu CSO în regim orb din cauza creșterii concentrației sanguine de eozinofile (în ≥ 2 ocazii).

Analiza principală a comparat pacienții care au prezentat un episod de exacerbare a SHE sau care s-au retras din studiu din grupurile de tratament cu mepolizumab și administrare de placebo. Pe parcursul perioadei de tratament de 32 de săptămâni, cu 50% mai puțini pacienți au prezentat o exacerbare a SHE ori s-au retras din studiu atunci când au fost tratați cu mepolizumab 300 mg, comparativ cu placebo: 28% comparativ cu 56% (RP de 0,28, ÎI 95%: 0,12, 0,64) (vezi tabelul 7). Criteriile secundare de evaluare au fost timpul până la primul episod de exacerbare a SHE, procentul pacienților care au avut o exacerbare a SHE pe parcursul săptămânilor 20-32, rata episoadelor de exacerbare a SHE și modificarea față de momentul inițial a severității fatigabilității. Rezultatele pentru toate criteriile secundare de evaluare au fost semnificative statistic și le-au susținut pe cele aferente criteriului de evaluare principal (vezi figura 2 și tabelul 8).

Tabelul 7: Rezultatele pentru criteriul principal/ale analizei principale la nivelul populației în intenție de tratament (studiul 200622)

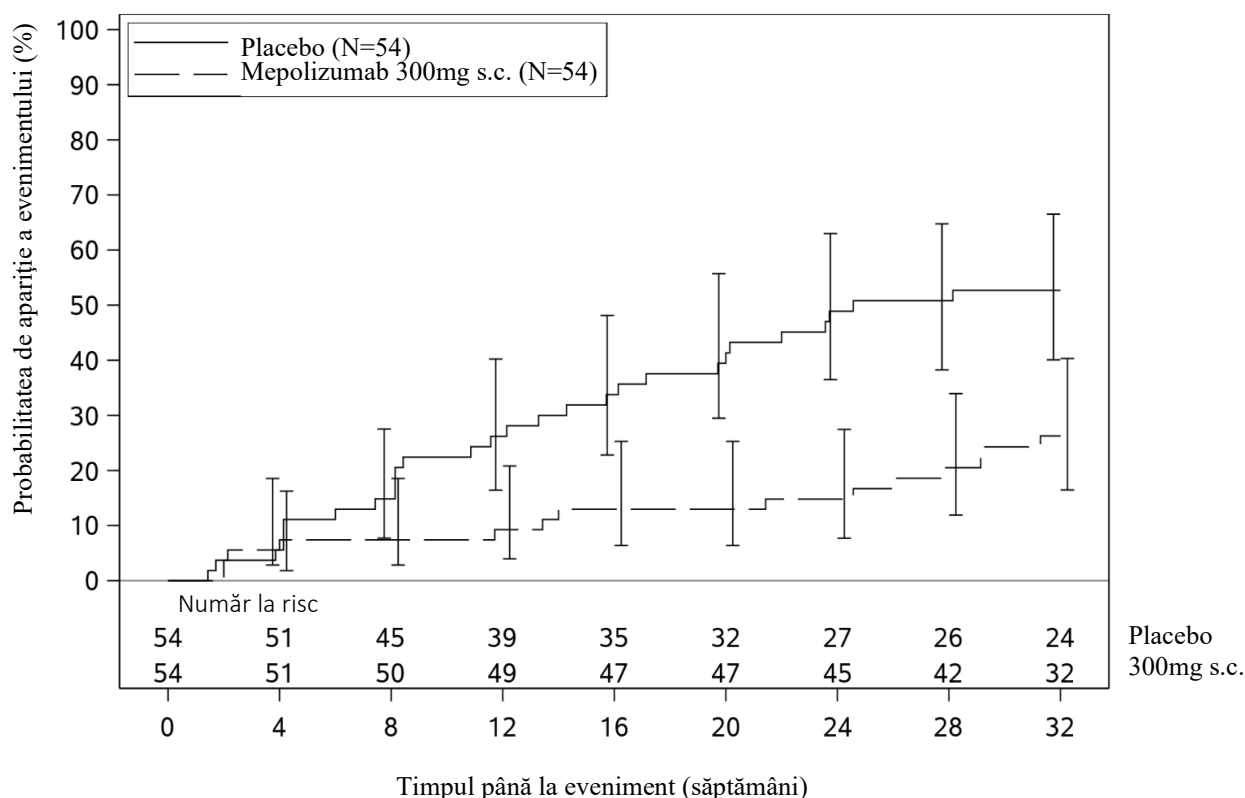
	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Proporția pacienților care au prezentat un episod de exacerbare a SHE		
Pacienți cu ≥ 1 episod de exacerbare a SHE sau care s-au retras din studiu (%)	15 (28)	30 (56)
Pacienți cu ≥ 1 episod de exacerbare a SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienți fără episoade de exacerbare a SHE care s-au retras din studiu (%)	1 (2)	2 (4)
Raportul probabilităților (ÎI 95%)	0,28 (0,12, 0,64)	
Valoarea p CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Timpul până la primul episod de exacerbare

La pacienții cărora li s-a administrat mepolizumab 300 mg, intervalul de timp până la primul episod de exacerbare s-a prelungit semnificativ comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Riscul de apariție a unui prim episod de exacerbare a SHE pe parcursul perioadei de tratament a fost cu 66% mai scăzut la pacienții tratați cu Nucala, comparativ cu placebo (raportul riscurilor: 0,34; ÎI 95 % 0,18, 0,67; $p=0,002$).

Figura 2: Curba Kaplan Meier pentru timpul până la primul episod de exacerbare a SHE



Tabelul 8: Rezultate pentru alte criterii secundare de evaluare la nivelul populației în intenție de tratament (studiul 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Episoade de exacerbare a SHE în săptămâna 20 și până în săptămâna 32, inclusiv		
Pacienți cu ≥1 episod de exacerbare a SHE sau care s-au retras din studiu (%)	9 (17)	19 (35)
Raportul probabilităților (ÎI 95%)	0,33 (0,13, 0,85)	
Valoarea p CMH	0,02	
Rata episoadelor de exacerbare a SHE		
Rata medie estimată/an	0,50	1,46
Raportul ratelor (ÎI 95%) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Valoarea p conform testului Wilcoxon al sumei rangurilor	0,002	
Modificarea față de inițial a severității fatigabilității pe baza itemului 3 din Inventarul prescurtat de evaluare a fatigabilității (<i>Brief Fatigue Inventory</i> , BFI) (gradul cel mai mare de fatigabilitate în ultimele 24 de ore) în săptămâna 32 ^b		
Modificarea mediană a scorului pentru itemul 3 din BFI	-0,66	0,32
Valoare p conform testului Wilcoxon al sumei rangurilor pentru comparația între grupuri (mepolizumab vs placebo)	0,036	

^a Un raport al ratelor < 1 este în favoarea mepolizumab.

^b Pacienții cu date indisponibile au inclus pacienți cu cele mai nefavorabile valori observate. Scala itemului 3 din BFI: 0 = nicio senzație de fatigabilitate până la 10 = cea mai gravă imaginabilă
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Studiul de extensie deschis (*open label extension*, OLE)

Studiul 205203 a fost un studiu de extensie deschis, cu durata de 20 de săptămâni, a studiului 200622. Începând din săptămâna 4, a fost permisă ajustarea terapiei pentru SHE conform standardului de îngrijire de pe plan local, concomitent cu menținerea tratamentului cu mepolizumab în doză de 300 mg. În cadrul acestui studiu, efectul tratamentului cu mepolizumab asupra reducerii exacerbărilor SHE raportat în timpul studiului 200622 s-a menținut la pacienții care au continuat tratamentul cu mepolizumab în studiul 205203, 94% (47/50) dintre pacienți neprezentând niciun episod de exacerbare. Dintre cei 72 de pacienți care au necesitat administrare de CSO în săptămânile 0-4 ale studiului OLE, 28% dintre pacienți au obținut o reducere a dozei zilnice medii de CSO cu 50% pe parcursul săptămânilor 16-20.

Copii și adolescenți

Astm bronșic sever persistent de tip alergic

În studiul MEA115588 și în studiul 200862 cu design dublu-orb, controlat cu placebo, au fost incluși 34 de adolescenți (cu vârsta între 12 și 17 ani). Dintre acești 34 de subiecți: la 12 s-a administrat placebo, la 9 s-a administrat mepolizumab 75 mg pe cale intravenoasă și la 13 s-a administrat mepolizumab 100 mg pe cale subcutanată. În cadrul unei analize combinate a acestor studii s-a observat o reducere de 40% a exacerbărilor semnificative din punct de vedere clinic la adolescenți în urma tratamentului cu mepolizumab comparativ cu placebo (raportul ratelor 0,60; ÎI 95%: 0,17, 2,10).

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

Nu există date clinice disponibile la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

SHE

Patru adolescenți (cu vârsta de 12 până la 17 ani) au fost înrolați în studiul 200622; unui adolescent i s-a administrat mepolizumab 300 mg și la 3 adolescenți s-a administrat placebo, pe o perioadă de 32 de săptămâni. Adolescentul tratat cu mepolizumab în cadrul studiului 200622 cu durata de 32 de săptămâni nu a prezentat niciun episod de exacerbare a SHE. Toți cei 4 adolescenți care au finalizat studiul 200622 au fost în continuare înrolați în studiul 205203 de extensie în regim deschis, cu durata de 20 de săptămâni, în care un adolescent a prezentat un episod de exacerbare a SHE.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea subcutanată la pacienți cu astm bronșic și RSCcPN, mepolizumab a prezentat un profil farmacocinetic aproximativ proporțional în funcție de doză pentru un interval de doze cuprins între 12,5 mg și 250 mg. Administrarea subcutanată a mepolizumab în doză de 300 mg s-a corelat cu o expunere sistemică de aproximativ trei ori mai mare decât cea obținută în cazul utilizării dozei de mepolizumab 100 mg.

Absorbție

După administrarea subcutanată la voluntari sănătoși sau la pacienți cu astm bronșic, mepolizumab a fost absorbit lent cu un interval median până la obținerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) care a variat între 4 și 8 zile.

După o administrare unică subcutanată în abdomen, coapsă sau braț la voluntari sănătoși, biodisponibilitatea absolută a mepolizumab a fost de 64%, 71% și, respectiv, 75%. La pacienții cu astm bronșic, biodisponibilitatea absolută a mepolizumab administrat subcutanat în braț a variat între 74 și 80%. După

administrarea subcutanată repetată la interval de 4 săptămâni, s-a observat o acumulare aproximativ dublă la starea de echilibru.

Distribuție

După o administrare unică intravenoasă la pacienți cu astm bronșic, volumul mediu de distribuție a mepolizumab este de 55 - 85 ml/kg.

Metabolizare

Mepolizumab este un anticorp monoclonal de tip IgG1 umanizat degradat de enzime proteolitice care se regăsesc în numeroase locuri din organism, nu numai în țesuturile hepatice.

Eliminare

După o administrare unică intravenoasă la pacienți cu astm bronșic, clearance-ul sistemic mediu a variat între 1,9 și 3,3 ml/zi/kg, cu un timp mediu terminal de înjumătățire plasmatică de aproximativ 20 de zile. După administrarea subcutanată a mepolizumab, timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) a variat între 16 și 22 de zile. În analiza de farmacocinetică populațională, clearance-ul sistemic estimat al mepolizumab a fost de 3,1 ml/zi/kg.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)

Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică provenite de la pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) din toate studiile clinice (N=90). Cu toate acestea, în analiza de farmacocinetică populațională, nu s-au evidențiat efecte ale vârstei asupra farmacocineticii mepolizumab, în intervalul de vârste cuprinse între 12 și 82 de ani.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a investiga efectul insuficienței renale asupra profilului farmacocinetic al mepolizumab. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei între 50-80 ml/min. Datele provenite de la pacienți cu valori ale clearance-ului creatininei <50 ml/min sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a investiga efectul insuficienței hepatice asupra profilului farmacocinetic al mepolizumab. Deoarece mepolizumab este degradat de enzime proteolitice aflate în numeroase locuri din organism, nu numai în țesuturile hepatice, este puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă un efect asupra eliminării mepolizumab.

Copii și adolescenți

Astm bronșic eozinofilic sever de tip alergic și SHE

Sunt disponibile date farmacocinetice limitate cu privire la administrarea la copii și adolescenți (59 de pacienți cu esofagită de tip eozinofilic, 55 de pacienți cu astm bronșic eozinofilic sever refractar și 1 pacient cu SHE). Profilul farmacocinetic al mepolizumab administrat intravenos a fost evaluat prin analiză de farmacocinetică populațională într-un studiu efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani cu esofagită eozinofilică. Profilul farmacocinetic la această populație de pacienți a fost previzibil pe baza datelor provenite de la adulți, raportat la valorile greutatei corporale. Profilul farmacocinetic al mepolizumab la adolescenți cu astm bronșic sever persistent de tip alergic sau SHE înrolați în studiile de fază 3 a fost concordant cu cel observat la adulți (vezi pct. 4.2).

Profilul farmacocinetic la copii și adolescenți după administrarea subcutanată la pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani și astm bronșic sever persistent de tip alergic a fost investigat în cadrul unui studiu clinic deschis, necontrolat, cu durata de 12 săptămâni. Datele farmacocinetice la această populație au fost în general concordante cu cele înregistrate la adulți și adolescenți, după ajustarea în funcție de greutatea corporală și biodisponibilitate. Biodisponibilitatea absolută a mepolizumab administrat pe cale subcutanată este totală, comparativ cu cea observată la adulți și adolescenți, de 76%. Nivelul de expunere după administrarea subcutanată a 40 mg (pentru o greutate corporală < 40 kg) sau a 100 mg (pentru o greutate corporală ≥ 40 kg) a fost de 1,32 și, respectiv, 1,97 ori mai mare decât cea observată în cazul adulților expuși la doze de 100 mg.

Pe baza analizei prin modelare și simulare farmacocinetică a schemei de administrare în doze de 40 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni la copii cu vârste între 6 și 11 ani și greutate corporală variind între 15 și 70 kg, se estimează că nivelul de expunere pentru această schemă de administrare se va menține în medie la 38% dintre adulți la doza de 100 mg. Această schemă de administrare este considerată acceptabilă datorită indicelui terapeutic mare al mepolizumab.

GEPA

Farmacocinetica mepolizumab la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu GEPA a fost estimată prin modelare și simulare farmacocinetică pe baza farmacocineticii observate în cazul altor afecțiuni eozinofilice și se așteaptă ca aceasta să fie concordantă cu cea observată la copiii cu astm bronșic eozinofilic sever. În cazul administrării dozei recomandate la copiii cu vârsta de 6 până la 11 ani și greutatea corporală între 15 și 70 kg, se estimează că valoarea expunerii se va menține în medie la 26% din valoarea expunerii obținute la adulții tratați cu doza de 300 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deoarece mepolizumab este un anticorp monoclonal, nu s-au efectuat studii de genotoxicitate sau carcinogenitate.

Studii de toxicologie și/sau farmacologie la animale

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate efectuate la maimuțe. Administrarea intravenoasă și subcutanată la maimuțe a fost asociată cu reduceri ale concentrației de eozinofile din sângele periferic și de la nivel pulmonar, fără să se observe efecte toxicologice.

Se consideră că eozinofilele sunt asociate cu răspunsurile sistemului imunitar la unele infecții parazitare. Studiile efectuate la șoareci tratați cu anticorpi anti-IL-5 sau cu deficit genetic de IL-5 sau eozinofile nu au evidențiat scăderea capacității de eradicare a infecțiilor parazitare. Relevanța acestor rezultate la om nu este cunoscută.

Fertilitate

Nu s-a observat afectarea fertilității într-un studiu privind toxicitatea asupra fertilității și funcției generale de reproducere la șoareci efectuat cu un anticorp analog care inhibă IL-5 la șoareci. Acest studiu nu a inclus evaluarea numărului de pui sau animale tinere.

Gestație

La maimuțe, mepolizumab nu a avut niciun efect asupra gestației sau dezvoltării embrionare/fetale și postnatale (incluzând funcția imună) a puilor. Nu s-au efectuat teste pentru depistarea malformațiilor interne sau scheletice. Datele provenite de la maimuțe cynomolgus demonstrează că mepolizumab a traversat bariera placentară. Concentrațiile de mepolizumab au fost de aproximativ 1,2 - 2,4 ori mai mari la pui decât la mame mai multe luni post-partum și nu au afectat sistemul imunitar al puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului reconstituit a fost demonstrată pentru 8 ore în condițiile păstrării la temperaturi sub 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazurilor în care metoda de reconstituire elimină riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare și condițiile de păstrare după reconstituire sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I transparent, incolor, cu capacitate de 10 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutil și capsă de aluminiu de culoare gri cu un capac de plastic care conține 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă.

Mărimi de ambalaj:

1 flacon

Ambalaj multiplu care conține 3 flacoane (3 cutii cu câte 1 flacon)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea trebuie efectuată în condiții aseptice.

Instrucțiuni pentru reconstituirea fiecărui flacon

1. **Se reconstituie conținutul flaconului cu 1,2 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile** preferabil utilizând o seringă de 2-3 ml și un ac cu calibrul de 21. Jetul de apă sterilă trebuie direcționat vertical, spre centrul pulberii liofilizate. Se lasă flaconul la temperatura camerei în timpul reconstituirii, rotindu-l încet timp de 10 secunde cu mișcări circulare la intervale de 15 secunde până la dizolvarea pulberii.

*Observații: Soluția reconstituită **nu trebuie agitată** în timpul procedurii deoarece acest lucru poate duce la formarea de spumă sau de precipitat. De regulă, reconstituirea este completă în interval de 5 minute după adăugarea apei sterile, însă este posibil să dureze mai mult.*

2. În cazul în care se utilizează un dispozitiv mecanic pentru reconstituirea Nucala, reconstituirea poate fi efectuată prin rotirea la 450 rpm fără a depăși 10 minute. Alternativ, este acceptabilă rotirea la 1000 rpm care să nu depășească 5 minute.
3. După reconstituire, Nucala trebuie inspectat vizual pentru a depista prezența oricăror particule și pentru a verifica limpezimea soluției înainte de utilizare. Soluția trebuie să fie limpede până la opalescentă și incoloră până la galben pal sau brun pal și să nu conțină particule vizibile. Totuși sunt de așteptat mici bule de aer și prezența acestora este acceptată. Dacă soluția prezintă particule sau dacă aceasta este tulbure sau lăptoasă, soluția nu trebuie utilizată.
4. Dacă nu este utilizată imediat, soluția reconstituită trebuie:
 - Protejată de lumina directă a soarelui
 - Păstrată la temperaturi sub 30°C, fără a fi congelată
 - Aruncată dacă nu este utilizată în interval de 8 ore după reconstituire

Instrucțiuni pentru administrarea dozei de 100 mg

1. Pentru administrarea subcutanată este de preferat să fie utilizată o seringă de 1 ml din polipropilenă prevăzută cu un ac de unică folosință cu calibrul 21 până la 27 x 0,5 inci (13 mm).
2. Imediat înainte de administrare, se extrage 1 ml din soluția reconstituită de Nucala. Nu se va agita soluția reconstituită pe durata acestei proceduri, deoarece poate cauza formarea de spumă sau de precipitat.
3. Se administrează injecția de 1 ml (echivalent cu 100 mg mepolizumab) subcutanat la nivelul brațului, coapsei sau abdomenului.

Dacă este necesar mai mult de un flacon pentru administrarea dozei prescrise, se repetă pașii 1-3. Se recomandă ca locurile de administrare a injecțiilor individuale să fie separate printr-un spațiu de minimum 5 cm.

Instrucțiuni pentru administrarea dozei de 40 mg

1. Pentru administrarea subcutanată este de preferat să fie utilizată o seringă de 1 ml din polipropilenă prevăzută cu un ac de unică folosință cu calibrul 21 până la 27 x 0,5 inci (13 mm).
2. Imediat înainte de administrare, se extrag 0,4 ml din soluția reconstituită de Nucala. Nu se va agita soluția reconstituită pe durata acestei proceduri, deoarece poate cauza formarea de spumă sau de precipitat. Se aruncă soluția rămasă.
3. Se administrează injecția de 0,4 ml (echivalent cu 40 mg mepolizumab) subcutanat la nivelul brațului, coapsei sau abdomenului.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 02 decembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10 august 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Statele Unite ale Americii

sau

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

1 stilou injector (pen) preumplut.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejat de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

nucala stilou

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - AMBALAJUL MULTIPLU PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Ambalaj multiplu: 3 (3 ambalaje a câte 1) pen-uri preumplute
Ambalaj multiplu: 9 (9 ambalaje a câte 1) pen-uri preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejat de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute)
EU/1/15/1043/007 (9 x 1 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

nucala stilou

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ - AMBALAJUL MULTIPLU PENTRU STILOU INJECTOR (PEN)
PREUMPLUT (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbata 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

1 stilou injector (pen) preumplut. Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejat de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

nucala stilou

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE
ADMINISTRARE**

Nucala 100 mg soluție injectabilă
mepolizumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutia originală, pentru a fi protejată de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejată de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

nucala 100 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - AMBALAJUL MULTIPLU PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj multiplu: 3 (3 ambalaje a câte 1) seringi preumplute

Ambalaj multiplu: 9 (9 ambalaje a câte 1) seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutia originală, pentru a fi protejată de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejată de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 seringi preumplute)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 seringi preumplute)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

nucala 100 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE INTERMEDIARĂ – AMBALAJ MULTIPLU PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nucala 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de 1 ml preumplută conține mepolizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbata 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută. Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutia originală, pentru a fi protejată de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejată de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

nucala 100 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE
ADMINISTRARE**

Nucala 100 mg soluție injectabilă
mepolizumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conține mepolizumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutia originală, pentru a fi protejată de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejată de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

nucala 40 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - AMBALAJUL MULTIPLU PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conține mepolizumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Ambalaj multiplu: 3 (3 ambalaje a câte 1) seringi preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutia originală, pentru a fi protejată de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejată de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

nucala 40 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE INTERMEDIARĂ – AMBALAJ MULTIPLU PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml preumplută conține mepolizumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută. Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutia originală, pentru a fi protejată de lumină.

Intervalul de păstrare în afara frigiderului, la temperaturi sub 30 °C și protejată de lumină, nu trebuie să depășească 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

nucala 40 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE
ADMINISTRARE**

Nucala 40 mg soluție injectabilă
mepolizumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (AMBALAJ UNIC INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține mepolizumab 100 mg (100 mg/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat și polisorbat 80

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată după reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru o singură utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU (3 CUTII A CÂTE 1 FLACON - CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține mepolizumab 100 mg (100 mg/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat și polisorbat 80

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
Ambalaj multiplu: 3 flacoane (3 cutii a câte 1 flacon)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată după reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (DOAR PENTRU AMBALAJ MULTIPLU FĂRĂ CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nucala 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă
mepolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține mepolizumab 100 mg (100 mg/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat și polisorbat 80

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon. Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată după reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru o singură utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1043/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA DE PE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE
ADMINISTRARE**

Nucala 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă
mepolizumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Nucala 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

mepolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nucala și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nucala
3. Cum să utilizați Nucala
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nucala
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni detaliate de utilizare

1. Ce este Nucala și pentru ce se utilizează

Nucala conține substanța activă **mepolizumab**, un *anticorp monoclonal*, care este un tip de proteină cu rol de a recunoaște o substanță țintă specifică în corp. Este utilizat pentru a trata **astmul bronșic sever și GEPA** (granulomatoză eozinofilică cu poliangită) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste. Este utilizat, de asemenea, pentru a trata **RSCcPN** (rinosinuzită cronică cu polipoză nazală) și **SHE** (sindrom hipereozinofilic) la adulți.

Mepolizumab, substanța activă din Nucala, blochează o proteină denumită *interleukina-5*. Prin blocarea acțiunii acestei proteine, limitează producerea altor eozinofile din măduva osoasă și scade numărul de eozinofile din sânge și din plămâni.

Astm bronșic eozinofilic sever

Unele persoane care au astm bronșic sever au un număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și plămâni. Această afecțiune se numește *astm bronșic eozinofilic* – care este tipul de astm bronșic pe care Nucala îl poate trata.

Nucala vă poate reduce numărul de crize ale astmului bronșic, dacă utilizați sau copilul dumneavoastră utilizează deja medicamente cum sunt medicamentele inhalatorii în doze mari, însă astmul bronșic nu este bine controlat de către acestea.

Dacă luați medicamente denumite *corticosteroizi cu administrare orală*, Nucala poate de asemenea să ajute la reducerea dozei zilnice de care aveți nevoie pentru controlul astmului bronșic pe care îl aveți.

Rinosinuzita cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

RSCcPN este o afecțiune caracterizată prin prezența unui număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și la nivelul țesutului care căptușește interiorul nasului și sinusurile. Aceasta poate

cauza simptome precum înfundarea nasului și pierderea simțului mirosului, și formarea unor mase de țesut moale, cu aspect gelatinos (denumite polipi nazali) în interiorul nasului.

Nucala reduce numărul de eozinofile din sânge și poate reduce dimensiunea polipilor, ameliorează congestia nazală și poate preveni necesitatea unei intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea polipilor nazali. De asemenea, Nucala poate ajuta la reducerea necesarului de *corticosteroizi orali* pentru controlarea simptomelor.

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

GEPA este o boală în care persoanele afectate au un număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și țesuturi, precum și o formă de *vasculită*, caracterizată prin inflamația vaselor de sânge. Această boală afectează cel mai frecvent plămânii și sinusurile, dar adesea și alte organe precum pielea, inima și rinichii.

Nucala poate controla și întârzia acutizarea acestor simptome de GEPA. De asemenea, acest medicament poate ajuta la scăderea dozei zilnice de *corticosteroizi orali* de care aveți nevoie pentru controlarea simptomelor.

Sindrom hipereozinofilic (SHE)

Sindromul hipereozinofilic (SHE) este o afecțiune caracterizată prin prezența unui număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge. Aceste celule pot produce deteriorări ale organelor, în special ale inimii, plămânilor, nervilor și pielii.

Nucala ajută la reducerea simptomelor și previne acutizarea acestora. Dacă luați medicamente denumite adesea *corticosteroizi orali*, Nucala poate ajuta la scăderea dozei zilnice de care aveți nevoie pentru controlarea simptomelor/episoadelor de acutizare a SHE.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nucala

Nu utilizați Nucala:

- dacă sunteți **alergic** la mepolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că aceasta vi se aplică.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Agravarea astmului bronșic

În timpul tratamentului cu Nucala unele persoane se confruntă cu reacții adverse asociate astmului bronșic sau astmul bronșic pe care îl au se poate agrava.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă astmul bronșic pe care îl aveți nu este menținut sub control sau dacă se agravează după ce începeți tratamentul cu Nucala.

Reacții alergice și reacții la nivelul locului de injectare

Medicamentele de acest tip (*anticorpi monoclonali*) pot provoca reacții alergice severe după injectarea în corp (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”).

În cazul în care ați avut o reacție similară la orice injecție anterioară sau medicament:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a vi se administra Nucala.

Infecții parazitare

Nucala poate scădea rezistența dumneavoastră la infecții provocate de paraziți. Dacă aveți deja o infecție parazitară, aceasta trebuie tratată înainte să începeți tratamentul cu Nucala. Dacă trăiți într-o regiune în care aceste infecții apar frecvent sau în cazul în care călătoriți într-o astfel de regiune:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că oricare dintre acestea vi se aplică.

Copii și adolescenți

Astm bronșic eozinofilic sever

Stiloul injector preumplut nu este destinat utilizării la **copii cu vârsta sub 12 ani** pentru tratamentul astmului bronșic eozinofilic sever.

În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, contactați-l pe medicul dumneavoastră, care va prescrie doza recomandată de Nucala ce va fi administrată de o asistentă medicală sau un medic.

RSCcPN

Acest medicament nu este destinat utilizării la **copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani** pentru tratamentul RSCcPN.

GEPA

Acest medicament nu este destinat utilizării la **copii cu vârsta sub 6 ani** pentru tratamentul GEPA.

SHE

Acest medicament nu este destinat utilizării la **copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani** pentru tratamentul SHE.

Nucala împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Alte medicamente pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN, GEPA sau SHE

- ✗ **Nu opriți brusc utilizarea** medicamentelor pe care le luați pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN, GEPA sau SHE de care suferiți după ce ați început tratamentul cu Nucala. Utilizarea acestor medicamente (mai ales a celor denumite *corticosteroizi orali*) trebuie întreruptă treptat, sub supravegherea directă a medicului dumneavoastră și în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu Nucala.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, **adresați-vă medicului dumneavoastră** pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se știe dacă ingredientele din componența Nucala pot trece în laptele matern. **Dacă alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a utiliza Nucala.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca reacțiile adverse posibile pe care le provoacă Nucala să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Nucala conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Nucala

Nucala se administrează prin injectare sub piele (*injecție subcutanată*).

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va decide dacă injecția cu Nucala poate fi administrată de dumneavoastră sau de persoana care vă îngrijește. Dacă este cazul, vă vor instrui în mod adecvat, pe dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește, asupra modului corect de utilizare a Nucala.

Nucala trebuie administrat copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani de către un medic, o asistentă medicală sau de o persoană instruită care îi îngrijește.

Astm bronșic eozinofilic sever

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 100 mg. Vi se va administra o injecție la interval de patru săptămâni.

RSCcPN

Doza recomandată pentru adulți este de 100 mg. Vi se va administra 1 injecție la interval de patru săptămâni.

GEPA

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 300 mg. Vi se vor administra 3 injecții la interval de patru săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Copii cu greutatea corporală de 40 kg sau peste

Doza recomandată este de 200 mg. Vi se vor administra 2 injecții la interval de patru săptămâni.

Copii cu greutatea corporală mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de 100 mg. Vi se va administra 1 injecție la interval de patru săptămâni.

Locurile de injectare trebuie să fie la cel puțin 5 cm distanță unul de celălalt.

SHE

Doza recomandată pentru adulți este de 300 mg. Vi se vor administra 3 injecții la interval de patru săptămâni.

Locurile de injectare trebuie să fie la cel puțin 5 cm distanță unul de celălalt.

Instrucțiunile de utilizare a stiloului injector (pen-ului) preumplut se regăsesc pe verso-ul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Nucala decât trebuie

În cazul în care credeți că ați injectat prea mult Nucala, **contactați-l pe medicul dumneavoastră** pentru recomandări.

Dacă uitați să utilizați Nucala

Următoarea doză de Nucala trebuie injectată, de dumneavoastră sau de persoana care vă îngrijește, imediat ce vă amintiți/își amintește. Dacă nu observați că ați omis o doză până în momentul în care trebuie să vă administrați deja următoarea doză, injectați doar doza următoare conform programului de administrare. Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Întreruperea tratamentului cu Nucala

Nu opriți administrarea injecțiilor cu Nucala decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Nucala poate provoca reapariția simptomelor și crizelor bolii dumneavoastră.

Dacă simptomele vi se agravează pe durata administrării injecțiilor cu Nucala

➔ **Luați legătura cu medicul dumneavoastră.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse provocate de Nucala sunt de obicei de la ușoare la moderate, însă ocazional pot fi grave.

Reacții alergice

Unele persoane pot prezenta reacții alergice sau care seamănă cu cele alergice. Aceste reacții pot fi frecvente (pot afecta **mai puțin de 1 din 10 persoane**). De regulă, acestea apar în interval de câteva minute până la câteva ore după injectare, însă uneori simptomele pot apărea și la câteva zile după aceasta.

Simptomele pot include:

- senzație de presiune în piept, tuse, respirație dificilă
- leșin, amețeli, ușoară stare de confuzie (din cauza scăderii tensiunii arteriale)
- umflare a pleoapelor, feței, buzelor, limbii sau gurii
- urticarie
- erupție trecătoare pe piele

➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă credeți că aveți (sau copilul dumneavoastră are) o reacție alergică.

În cazul în care ați avut o reacție similară la orice injecție anterioară sau medicament:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a vi se administra Nucala (sau de a i se administra copilului dumneavoastră).

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente:

pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- durere de cap

Frecvente:

pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane

- infecții la nivelul pieptului – simptomele pot include tuse și febră (temperatură mare)
- infecție de tract urinar (sânge în urină, urinare frecventă și dureroasă, febră, durere în partea de jos a spatelui)
- durere abdominală superioară (durere de stomac sau disconfort în regiunea superioară a stomacului)
- febră (temperatură mare)
- eczemă (pete pe piele de culoare roșie, însoțite de mâncărimi)
- reacție la nivelul locului de injectare (durere, roșeață, umflare, mâncărimi și senzație de arsură pe piele în vecinătatea locului unde a fost administrată injecția)
- durere de spate
- artralgie (durere de articulații)
- faringită (durere în gât)
- congestie nazală (nas înfundat)

Mai puțin frecvente:

pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane

- herpes zoster (zona zoster)

Rare:

pot afecta mai puțin de 1 din 1000 persoane

- reacții alergice severe (*anafilaxie*)

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale** în cazul în care vă confrunțați cu oricare dintre aceste simptome.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nucala

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Stiloul injector preumplut cu Nucala poate fi scos de la frigider și ținut în ambalajul nedeschis timp de până la 7 zile la temperatura camerei (până la 30 °C), cu condiția să fie protejat de lumină. Medicamentul trebuie aruncat dacă a fost lăsat afară din frigider timp de mai mult de 7 zile.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Nucala**

Substanța activă este mepolizumab.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

Celelalte componente sunt: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nucala și conținutul ambalajului

Nucala se prezintă ca 1 ml de soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal sau brun pal în stilou injector (pen) preumplut de unică folosință.

Nucala este disponibil într-un ambalaj care conține 1 stilou injector (pen) preumplut sau într-un ambalaj multiplu care conține 3 x 1 stilou injector (pen) preumplut sau 9 x 1 stilou injector (pen) preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

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

França

Laboratoire GlaxoSmithKline

Portugalia

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.

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

Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Irlanda

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
Finland.tuoteinfo@gsk.com

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni detaliate de utilizare a stiloului injector (pen) preumplut

Administrați o dată la patru săptămâni.

Urmați aceste instrucțiuni de utilizare a stiloului injector preumplut. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate afecta funcționarea corectă a stiloului injector. De asemenea, trebuie să fiți instruit cu privire la modul de utilizare a acestuia. Stiloul injector preumplut cu Nucala este destinat numai pentru **injectare sub piele** (subcutanată)

Cum se păstrează Nucala

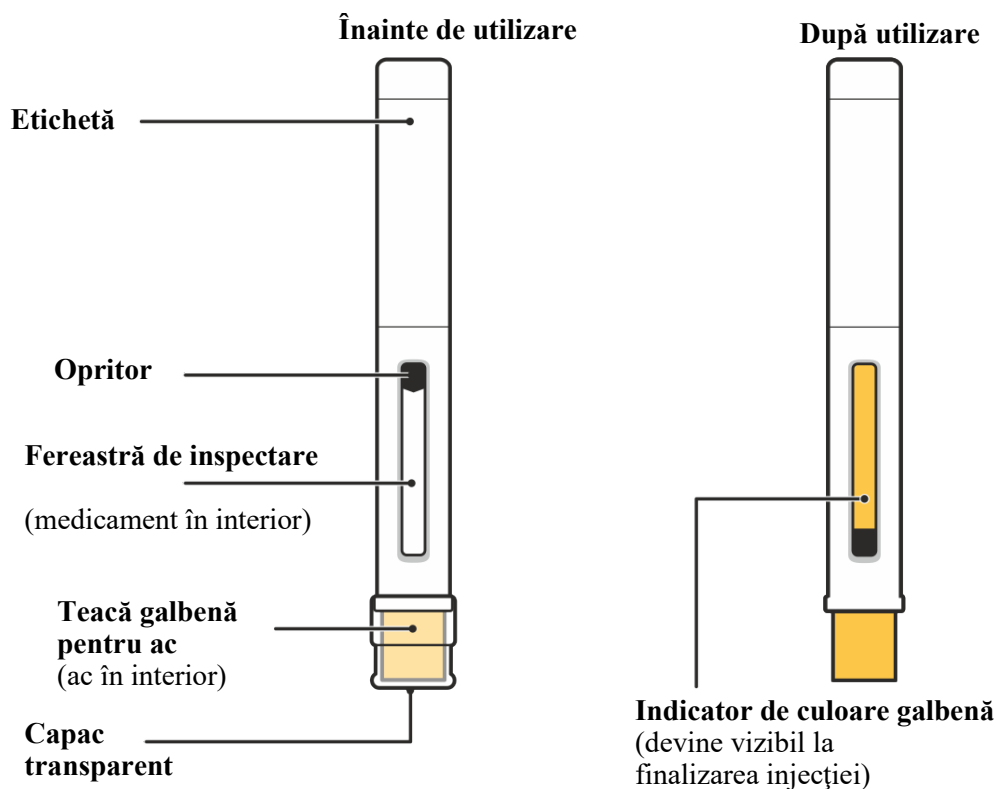
- A se păstra la frigider înainte de utilizare.
- A nu se congela.
- A se păstra stiloul injector preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.
- Dacă este necesar, stiloul injector preumplut poate fi ținut la temperatura camerei, până la 30 °C, dacă este păstrat în cutia originală, însă nu mai mult de 7 zile. Stiloul injector trebuie aruncat în condiții de siguranță dacă a fost ținut afară din frigider mai mult de 7 zile.
- A nu se păstra la temperaturi de peste 30 °C.

Înainte să utilizați Nucala

Stiloul injector preumplut se va utiliza o singură dată și apoi se va arunca.

- **A nu se utiliza** stiloul injector preumplut cu Nucala în comun cu o altă persoană.
- **A nu se agita** stiloul injector.
- **A nu se utiliza** stiloul injector dacă acesta a căzut pe o suprafață dură.
- **A nu se utiliza** stiloul injector dacă pare deteriorat.
- **A nu se îndepărta capacul** acului decât înainte de injectare.

Componentele stiloului injector



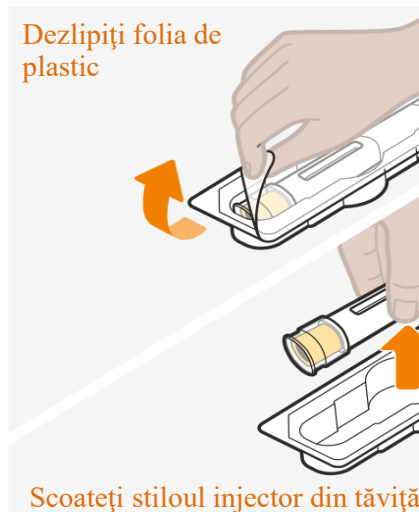
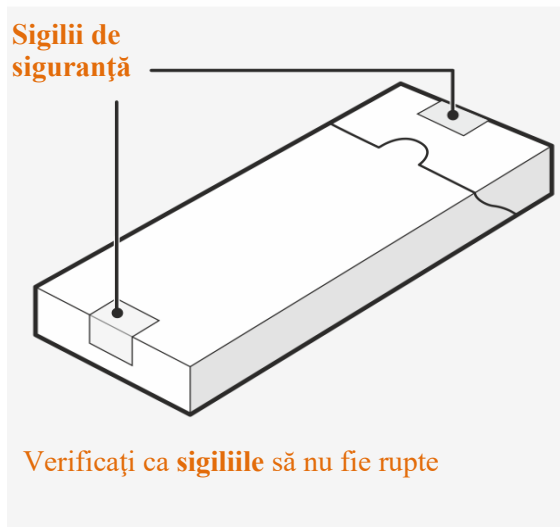
Pregătirea injectiei

1. Pregătiți ceea ce vă este necesar

Găsiți o suprafață convenabilă, bine luminată și curată. Asigurați-vă că aveți la îndemână:

- Stiloul injector preumplut cu Nucala
- Tampon cu alcool medicinal (neinclus în ambalaj)
- Compresă din tifon sau tampon de vată (neincluse în ambalaj)

2. Scoateți stiloul injector din ambalaj

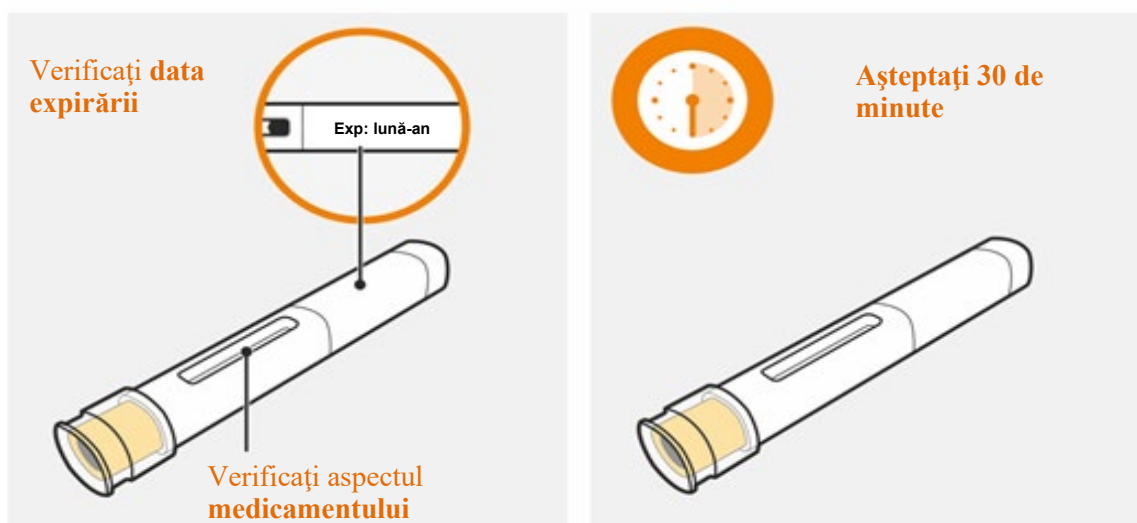


- Scoateți cutia de la frigider. Verificați ca sigiliile de siguranță să nu fie rupte.
- Scoateți tăvița din cutie.
- Dezlipiți folia de protecție de pe tăviță.
- Scoateți cu atenție stiloul injector din tăviță, apucându-l de partea din mijloc.
- Puneți stiloul injector pe o suprafață plată, curată, la temperatura camerei, neexpusă la lumina solară directă și departe de accesul copiilor.

Nu utilizați stiloul injector dacă sigiliul de siguranță al cutiei este rupt.

Nu scoateți încă și capacul acului.

3. Inspectați vizual stiloul injector și așteptați 30 de minute înainte de utilizare



- Verificați data expirării de pe eticheta stiloului injector.
- Uitați-vă la fereastra de inspectare pentru a verifica dacă lichidul este limpede (nu este tulbure sau nu prezintă particule) și încolor până la culoare galben pal sau brun pal.
- Este normal să vedeți câteva bule de aer.
- Așteptați 30 de minute (însă nu mai mult de 8 ore) înainte de utilizare.

Nu utilizați dacă s-a depășit data expirării.

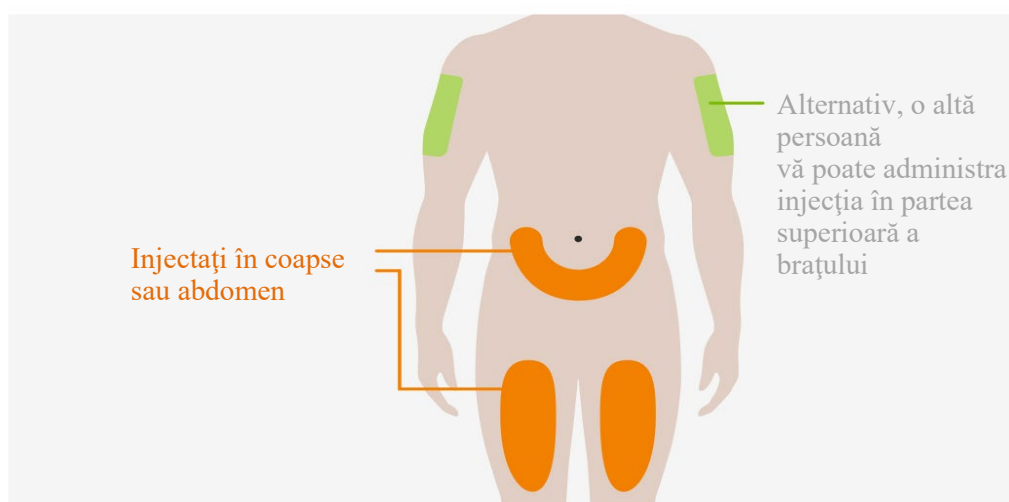
Nu încălziți stiloul injector la microunde, în apă fierbinte sau prin expunere la lumină solară directă.

Nu injectați soluția dacă aceasta are un aspect tulbure sau prezintă modificări de culoare sau particule.

Nu utilizați stiloul injector dacă a fost lăsat afară din cutie timp de mai mult de 8 ore.

Încă **nu** scoateți capacul acului.

4. Alegeți locul de injectare



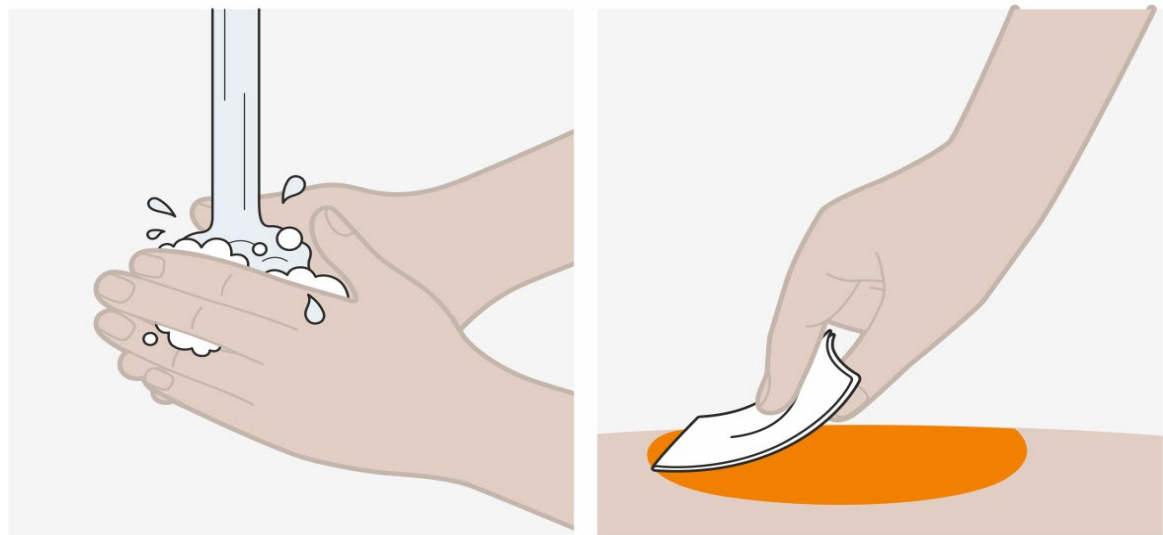
- Vă puteți injecta Nucala în zona coapselor sau abdomenului.
- Dacă o altă persoană vă administrează injecția, aceasta poate fi efectuată și în zona superioară a brațului.

- Dacă aveți nevoie de mai mult de o injecție pentru administrarea unei doze complete, atunci lăsați un spațiu de cel puțin 5 cm între locurile de injectare.

Nu injectați în zone în care pielea este învinețită, sensibilă, înroșită sau întărită.

Nu injectați pe o suprafață de 5 cm în jurul ombilicului (buricului).

5. Curățați locul de injectare

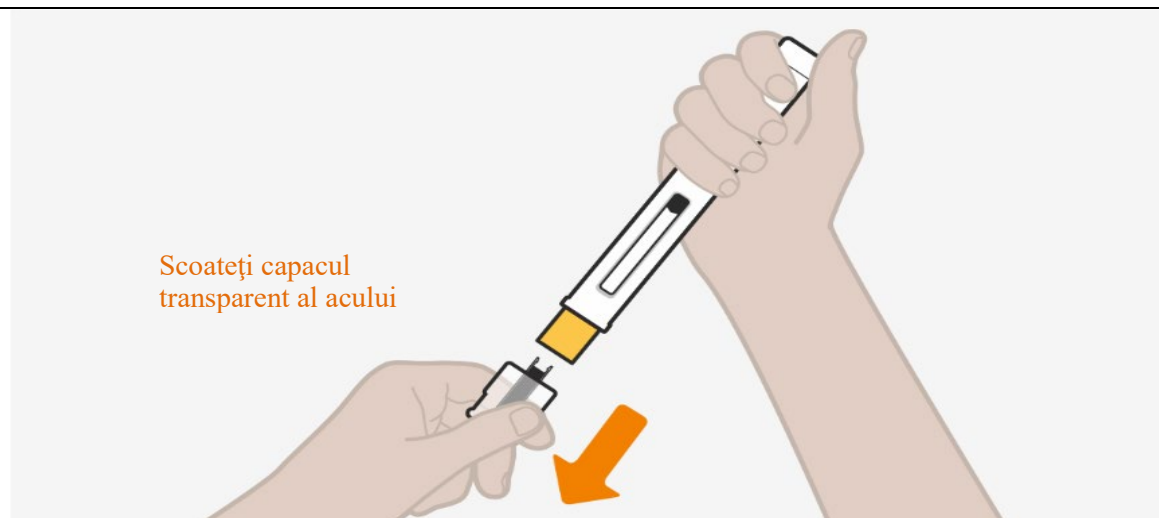


- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.
- Curățați locul de injectare ștergând pielea cu un tampon cu alcool medicinal și lăsând pielea să se usuce.

Nu mai atingeți locul de injectare până la terminarea injecției.

Administrați injecția

6. Scoateți capacul transparent al acului



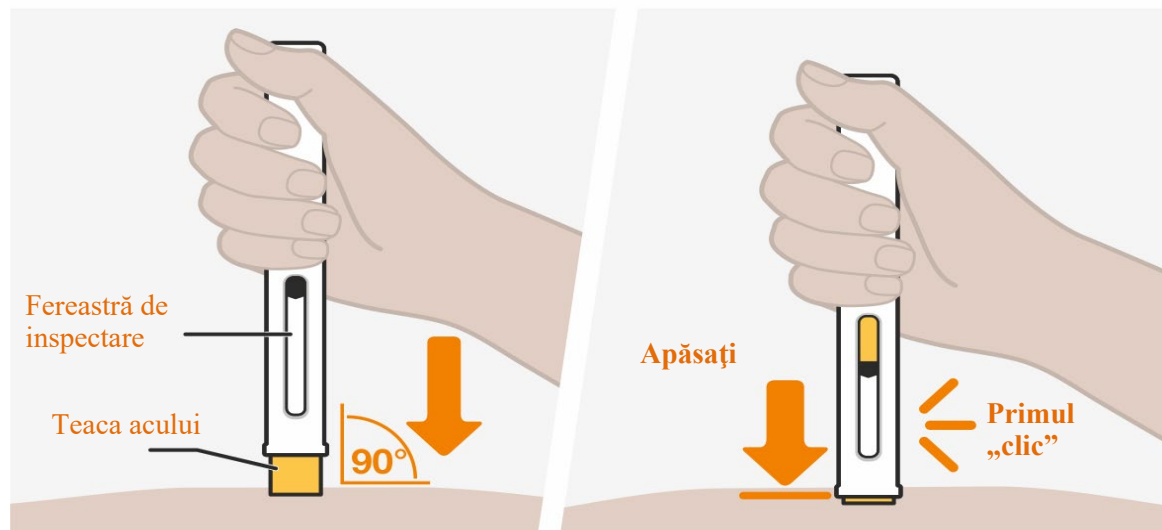
- Detașați capacul transparent al acului de stiloul injector prin tragere fermă, dintr-o singură mișcare.
- Nu vă îngrijorați dacă vedeți o picătură de lichid în vârful acului. Acest lucru este normal.

- Injecția trebuie administrată imediat după ce ați scos capacul acului, **întotdeauna** în maximum 5 minute.

Nu atingeți cu degetele teaca galbenă a acului. Acest lucru ar putea determina activarea prematură a stiloului injector și rănirea prin înțepare.

După scoatere, **nu** reatașați capacul acului la stilou, deoarece puteți declanșa accidental procesul de injectare.

7. Începeți administrarea

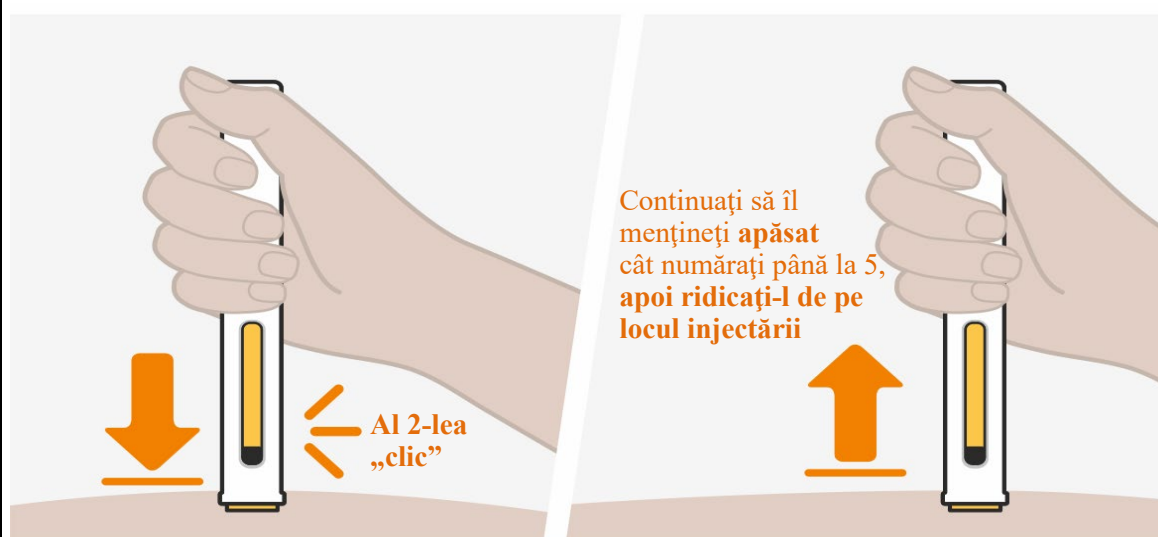


- Țineți stiloul injector cu fereaștră de inspectare spre dumneavoastră, astfel încât să o puteți vedea și cu teaca galbenă a acului în jos.
- Puneți stiloul injector direct pe locul de injectare, cu teaca galbenă a acului lipită de suprafața pielii, ca în imagine.
- Pentru a începe injectarea, apăsați pe stiloul injector până la capăt, menținându-l apăsat pe piele. Teaca galbenă a acului va fi împinsă în interior.
- Ar trebui să auziți un „clic” care să vă indice că a început injectarea.
- Indicatorul galben va glisa în jos în interiorul ferestrei de inspectare pe măsură ce este administrată doza.

Nu ridicați stiloul injector de pe piele în această etapă, deoarece este posibil ca în acest fel să nu vă administrați doza completă de medicament. Injectarea poate dura până la 15 secunde.

Nu utilizați stiloul injector dacă teaca galbenă a acului nu glisează în sus, așa cum s-a menționat. Aruncați-l (vezi punctul 9) și reîncepeți injectarea cu un alt stilou.

8. Mențineți stiloul pe locul injectării până la terminarea injectiei



- Continuați să mențineți stiloul apăsat până auziți un al 2-lea „clic” și opritorul și indicatorul galben nu se mai mișcă, iar acesta din urmă este vizibil pe toată lungimea ferestrei de inspectare.
- Continuați să țineți stiloul apăsat cât numărați până la 5. Apoi ridicați stiloul injector de pe piele.
- Dacă **nu** auziți un al doilea „clic”:
 - verificați dacă indicatorul galben a umplut fereastra de inspectare.
 - dacă nu sunteți sigur, țineți stiloul apăsat timp de alte 15 secunde pentru a vă asigura că injectarea s-a încheiat.

Nu ridicați stiloul până nu sunteți sigur că ați administrat complet injectia.

- Este posibil să observați o picătură mică de sânge la locul injectării. Acest lucru este normal. Dacă este necesar, apăsați un timp pe locul respectiv cu un tampon de vată sau tifon.

Nu frecați locul injectării.

Eliminare

9. Aruncați stiloul injector utilizat

- Eliminați stiloul injector folosit și capacul acului conform cerințelor de pe plan local. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări, dacă este necesar.
- **Nu lăsați stilourile injectoare folosite și capacele acelor la vederea și îndemâna copiilor.**

Prospect: Informații pentru utilizator

Nucala 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută mepolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nucala și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nucala
3. Cum să utilizați Nucala
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nucala
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni detaliate de utilizare

1. Ce este Nucala și pentru ce se utilizează

Nucala conține substanța activă **mepolizumab**, un *anticorp monoclonal*, care este un tip de proteină cu rol de a recunoaște o substanță țintă specifică în corp. Este utilizat pentru a trata **astmul bronșic sever și GEPA** (granulomatoză eozinofilică cu poliangită) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste. Este utilizat, de asemenea, pentru a trata **RSCcPN** (rinosinuzită cronică cu polipoză nazală) și **SHE** (sindrom hipereozinofilic) la adulți.

Mepolizumab, substanța activă din Nucala, blochează o proteină denumită *interleukina-5*. Prin blocarea acțiunii acestei proteine, limitează producerea altor eozinofile din măduva osoasă și scade numărul de eozinofile din sânge și din plămâni.

Astm bronșic eozinofilic sever

Unele persoane care au astm bronșic sever au un număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și plămâni. Această afecțiune se numește *astm bronșic eozinofilic* – care este tipul de astm bronșic pe care Nucala îl poate trata.

Nucala vă poate reduce numărul de crize ale astmului bronșic, dacă utilizați sau copilul dumneavoastră utilizează deja medicamente cum sunt medicamentele inhalatorii în doze mari, însă astmul bronșic nu este bine controlat de către acestea.

Dacă luați medicamente denumite *corticosteroizi cu administrare orală*, Nucala poate de asemenea să ajute la reducerea dozei zilnice de care aveți nevoie pentru controlul astmului bronșic pe care îl aveți.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

RSCcPN este o afecțiune caracterizată prin prezența unui număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și la nivelul țesutului care căptușește interiorul nasului și sinusurile. Aceasta poate cauza simptome precum înfundarea nasului și pierderea simțului mirosului, și formarea unor mase de țesut moale, cu aspect gelatinos (denumite polipi nazali) în interiorul nasului.

Nucala reduce numărul de eozinofile din sânge și poate reduce dimensiunea polipilor, ameliorează congestia nazală și poate preveni necesitatea unei intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea polipilor nazali. De asemenea, Nucala poate ajuta la reducerea necesarului de *corticosteroizi orali* pentru controlarea simptomelor.

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

GEPA este o boală în care persoanele afectate au un număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și țesuturi, precum și o formă de *vasculită*, caracterizată prin inflamația vaselor de sânge. Această boală afectează cel mai frecvent plămânii și sinusurile, dar adesea și alte organe precum pielea, inima și rinichii.

Nucala poate controla și întârzia acutizarea acestor simptome de GEPA. De asemenea, acest medicament poate, ajuta la scăderea dozei zilnice de *corticosteroizi orali* de care aveți nevoie pentru controlarea simptomelor.

Sindrom hipereozinofilic (SHE)

Sindromul hipereozinofilic (SHE) este o afecțiune caracterizată prin prezența unui număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge. Aceste celule pot produce deteriorări ale organelor, în special ale inimii, plămânilor, nervilor și pielii.

Nucala ajută la reducerea simptomelor și previne acutizarea acestora. Dacă luați medicamente la care se face referire frecvent prin denumirea de *corticosteroizi orali*, Nucala poate ajuta la scăderea dozei zilnice de care aveți nevoie pentru controlarea simptomelor/episoadelor de acutizare a SHE.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nucala

Nu utilizați Nucala:

- dacă sunteți **alergic** la mepolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că aceasta vi se aplică.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Agravarea astmului bronșic

În timpul tratamentului cu Nucala unele persoane se confruntă cu reacții adverse asociate astmului bronșic sau astmul bronșic pe care îl au se poate agrava.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă astmul bronșic pe care îl aveți nu este menținut sub control sau dacă se agravează după ce începeți tratamentul cu Nucala.

Reacții alergice și reacții la nivelul locului de injectare

Medicamentele de acest tip (*anticorpi monoclonali*) pot provoca reacții alergice severe după injectarea în corp (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”).

În cazul în care ați avut o reacție similară la orice injecție anterioară sau medicament:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a vi se administra Nucala.

Infecții parazitare

Nucala poate scădea rezistența dumneavoastră la infecții provocate de paraziți. Dacă aveți deja o infecție parazitară, aceasta trebuie tratată înainte să începeți tratamentul cu Nucala. Dacă trăiți într-o regiune în care aceste infecții apar frecvent sau în cazul în care călătoriți într-o astfel de regiune:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că oricare dintre acestea vi se aplică.

Copii și adolescenți

Astm bronșic eozinofilic sever

Seringa preumplută nu este destinată utilizării la **copii cu vârsta sub 12 ani** pentru tratamentul astmului bronșic eozinofilic sever.

În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, contactați-l pe medicul dumneavoastră, care va prescrie doza recomandată de Nucala ce va fi administrată de o asistentă medicală sau un medic.

RSCcPN

Acest medicament nu este destinat utilizării la **copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani** pentru tratamentul RSCcPN.

GEPA

Acest medicament nu este destinat utilizării la **copii cu vârsta sub 6 ani** pentru tratamentul GEPA.

SHE

Acest medicament nu este destinat utilizării la **copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani** pentru tratamentul SHE.

Nucala împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Alte medicamente pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN, GEPA sau SHE

- ✗ **Nu opriți brusc utilizarea** medicamentelor pe care le luați cu rol preventiv pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN, GEPA sau SHE de care suferiți după ce ați început tratamentul cu Nucala. Utilizarea acestor medicamente (mai ales a celor denumite *corticosteroizi orali*) trebuie întreruptă treptat, sub supravegherea directă a medicului dumneavoastră și în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu Nucala.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, **adresați-vă medicului dumneavoastră** pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se știe dacă ingredientele din componența Nucala pot trece în laptele matern. **Dacă alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a utiliza Nucala.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca reacțiile adverse posibile pe care le provoacă Nucala să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Nucala conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Nucala

Nucala se administrează prin injectare sub piele (*injecție subcutanată*).

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va decide dacă injecția cu Nucala poate fi administrată de dumneavoastră sau de persoana care vă îngrijește. Dacă este cazul, vă vor instrui în mod adecvat, pe dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește, asupra modului corect de utilizare a Nucala.

Nucala trebuie administrat copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani de către un medic, o asistentă medicală sau de o persoană instruită care îi îngrijește.

Astm bronșic eozinofilic sever

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 100 mg. Vi se va administra o injecție la interval de patru săptămâni.

RSCcPN

Doza recomandată pentru adulți este de 100 mg. Vi se va administra 1 injecție la interval de patru săptămâni.

GEPA

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 300 mg. Vi se vor administra 3 injecții la interval de patru săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Copii cu greutatea corporală de 40 kg sau peste

Doza recomandată este de 200 mg. Vi se vor administra 2 injecții la interval de patru săptămâni.

Copii cu greutatea corporală mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de 100 mg. Vi se va administra 1 injecție la interval de patru săptămâni.

Locurile de injectare trebuie să fie la cel puțin 5 cm distanță unul de celălalt.

SHE

Doza recomandată pentru adulți este de 300 mg. Vi se vor administra 3 injecții la fiecare patru săptămâni.

Locurile de injectare trebuie să fie la cel puțin 5 cm distanță unul de celălalt.

Instrucțiunile de utilizare a seringii preumplute se regăsesc pe verso-ul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Nucala decât trebuie

În cazul în care credeți că ați injectat prea mult Nucala, **contactați-l pe medicul dumneavoastră** pentru recomandări.

Dacă uitați să utilizați Nucala

Următoarea doză de Nucala trebuie injectată, de dumneavoastră sau de persoana care vă îngrijește, imediat ce vă amintiți/își amintește. Dacă nu observați că ați omis o doză până în momentul în care trebuie să vă administrați deja următoarea doză, injectați doar doza următoare conform programului de administrare. Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Întreruperea tratamentului cu Nucala

Nu opriți administrarea injecțiilor cu Nucala decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Nucala poate provoca reapariția simptomelor și crizelor bolii dumneavoastră.

Dacă simptomele vi se agravează pe durata administrării injecțiilor cu Nucala:

➔ Luați legătura cu medicul dumneavoastră

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse provocate de Nucala sunt de obicei de la ușoare la moderate, însă ocazional pot fi grave.

Reacții alergice

Unele persoane pot prezenta reacții alergice sau care seamănă cu cele alergice. Aceste reacții pot fi frecvente (pot afecta **mai puțin de 1 din 10 persoane**). De regulă, acestea apar în interval de câteva minute până la câteva ore după injectare, însă uneori simptomele pot apărea și la câteva zile după aceasta.

Simptomele pot include:

- senzație de presiune în piept, tuse, respirație dificilă
- leșin, amețeli, ușoară stare de confuzie (din cauza scăderii tensiunii arteriale)
- umflare a pleoapelor, feței, buzelor, limbii sau gurii
- urticarie
- erupție trecătoare pe piele

➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă credeți că aveți (sau copilul dumneavoastră are) o reacție alergică.

În cazul în care ați avut o reacție similară la orice injecție anterioară sau medicament:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a vi se administra Nucala (sau de a i se administra copilului dumneavoastră)

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente:

pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- durere de cap

Frecvente:

pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane

- infecții la nivelul pieptului – simptomele pot include tuse și febră (temperatură mare)
- infecție de tract urinar (sânge în urină, urinare frecventă și dureroasă, febră, durere în partea de jos a spatelui)
- durere abdominală superioară (durere de stomac sau disconfort în regiunea superioară a stomacului)
- febră (temperatură mare)
- eczemă (pete pe piele de culoare roșie, însoțite de mâncărimi)
- reacție la nivelul locului de injectare (durere, roșeață, umflare, mâncărimi și senzație de arsură pe piele în vecinătatea locului unde a fost administrată injecția)
- durere de spate
- faringită (durere în gât)
- congestie nazală (nas înfundat)

Rare:

pot afecta mai puțin de 1 din 1 000 persoane

- reacții alergice severe (*anafilaxie*)

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale** în cazul în care vă confrunțați cu oricare dintre aceste simptome.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nucala

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută cu Nucala poate fi scoasă de la frigider și ținută în ambalajul nedeschis timp de până la 7 zile la temperatura camerei (până la 30 °C), cu condiția să fie protejată de lumină. Medicamentul trebuie aruncat dacă a fost lăsat afară din frigider timp de mai mult de 7 zile.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nucala

Substanța activă este mepolizumab.

Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține mepolizumab 100 mg.

Celelalte componente sunt: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nucala și conținutul ambalajului

Nucala se prezintă ca 1 ml de soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal sau brun pal în seringă preumplută de unică folosință.

Nucala este disponibil într-un ambalaj care conține 1 seringă preumplută sau într-un ambalaj multiplu care conține 3 x 1 seringă preumplută sau 9 x 1 seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

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

França

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

Portugalia

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

Irlanda

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

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
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni detaliate de utilizare a seringii preumplute cu 100 mg

Administrați o dată la patru săptămâni.

Urmați aceste instrucțiuni de utilizare a seringii preumplute. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate afecta funcționarea corectă a seringii preumplute. De asemenea, trebuie să fiți instruit cu privire la modul de utilizare a acesteia. Seringa preumplută cu Nucala este destinată **numai injectării sub piele** (subcutanată)

Cum se păstrează Nucala

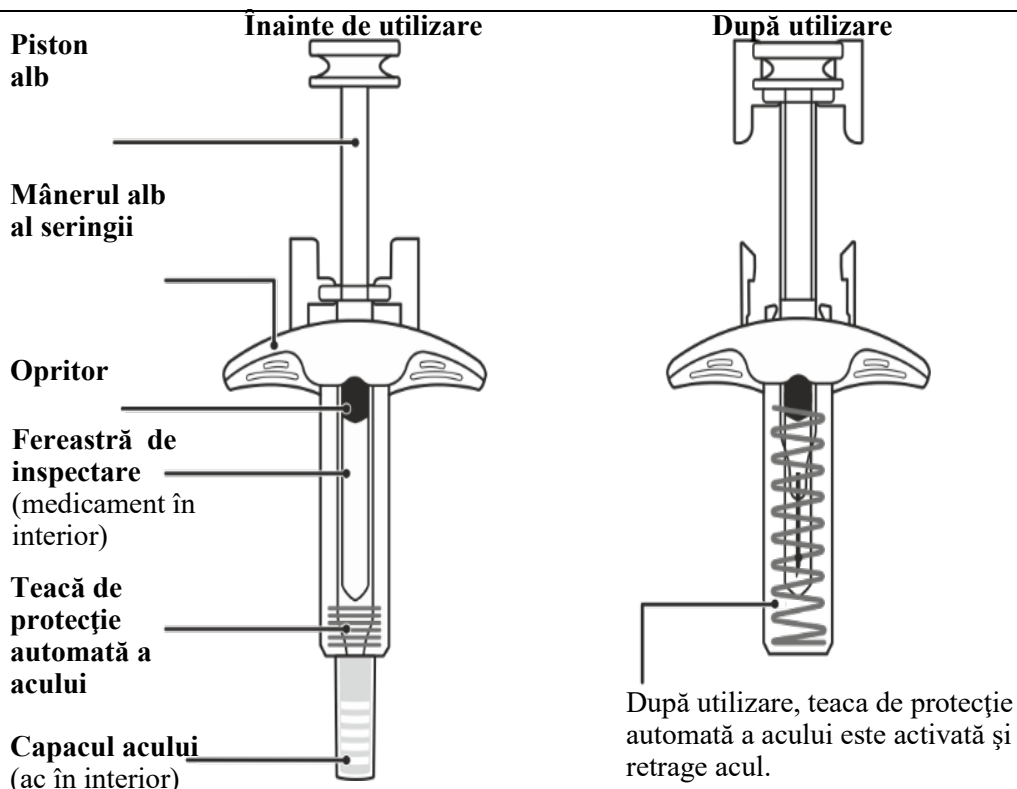
- A se păstra la frigider înainte de utilizare.
- A nu se congela.
- A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- Dacă este necesar, seringă preumplută poate fi ținută la temperatura camerei, până la 30 °C, dacă este păstrată în cutia originală, însă nu mai mult de 7 zile. Seringă preumplută trebuie aruncată în condiții de siguranță dacă a fost ținută afară din frigider mai mult de 7 zile.
- A nu se păstra la temperaturi de peste 30 °C.

Înainte să utilizați Nucala

Seringă preumplută se va utiliza o singură dată și apoi se va arunca.

- **A nu se utiliza** seringă preumplută cu Nucala în comun cu o altă persoană.
- **A nu se agita** seringă preumplută.
- **A nu se utiliza** seringă preumplută dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură.
- **A nu se utiliza** seringă preumplută dacă pare deteriorată.
- **A nu se îndepărta capacul** acului decât înainte de injectare.

Componentele seringii preumplute



Pregătirea injecției

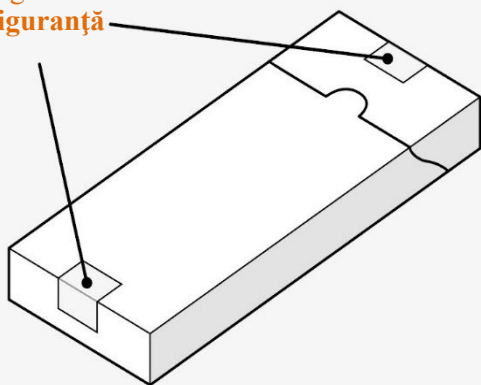
1. Pregătiți ceea ce vă este necesar

Găsiți o suprafață convenabilă, bine luminată și curată. Asigurați-vă că aveți la îndemână:

- Seringa preumplută cu Nucala
- Tampon cu alcool medicinal (neinclus în ambalaj)
- Compresă din tifon sau tampon de vată (neincluse în ambalaj)

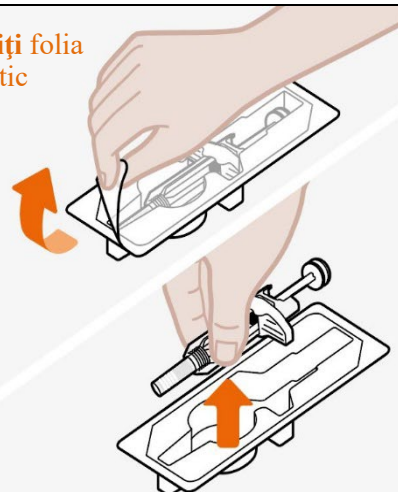
2. Scoateți seringă preumplută din ambalaj

Sigiliile de siguranță



Verificați ca sigiliile să nu fie rupte

Dezlipiți folia de plastic



Scoateți seringă preumplută din tăviță

- Scoateți cutia de la frigider. Verificați ca sigiliile de siguranță să nu fie rupte
- Scoateți tăvița din cutie.
- Dezlipiți folia de protecție de pe tăviță.
- Scoateți cu atenție seringă din tăviță, apucând-o de partea din mijloc.
- Puneți seringă pe o suprafață plată, curată, la temperatura camerei, neexpusă la lumina solară directă și departe de accesul copiilor.

Nu utilizați seringă dacă sigiliul de siguranță al cutiei este rupt.

Nu scoateți încă și capacul acului.

3. Inspectați vizual seringă și așteptați 30 de minute înainte de utilizare

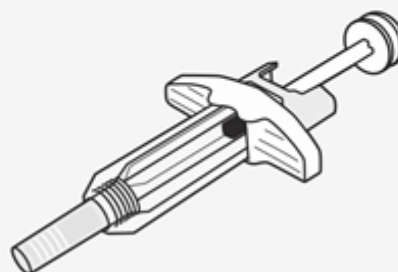


Verificați data expirării

Verificați aspectul medicamentului



Așteptați 30 de minute



- Verificați data expirării de pe eticheta seringii.
- Uitați-vă la fereastra de inspecție pentru a verifica dacă lichidul este limpede (nu este tulbure sau nu prezintă particule) și incolor până la culoare galben pal sau brun pal.
- Este normal să vedeți câteva bule de aer.
- Așteptați 30 de minute (însă nu mai mult de 8 ore) înainte de utilizare.

Nu utilizați dacă s-a depășit data expirării.

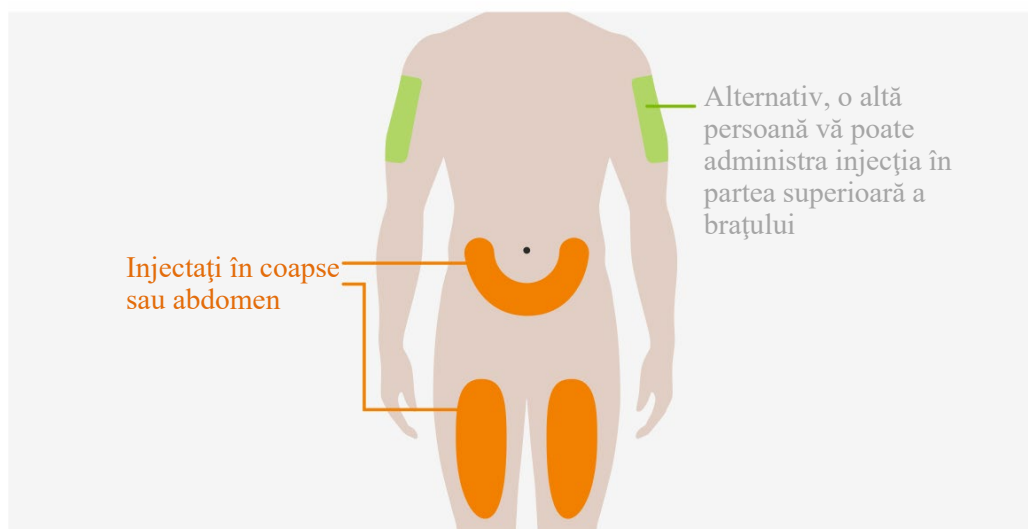
Nu încălziți seringă la microunde, în apă fierbinte sau prin expunere la lumină solară directă.

Nu injectați soluția dacă aceasta are un aspect tulbure sau prezintă modificări de culoare sau particule.

Nu utilizați seringă dacă a fost lăsată afară din cutie timp de mai mult de 8 ore.

Încă **nu** scoateți capacul acului.

4. Alegeți locul de injectare

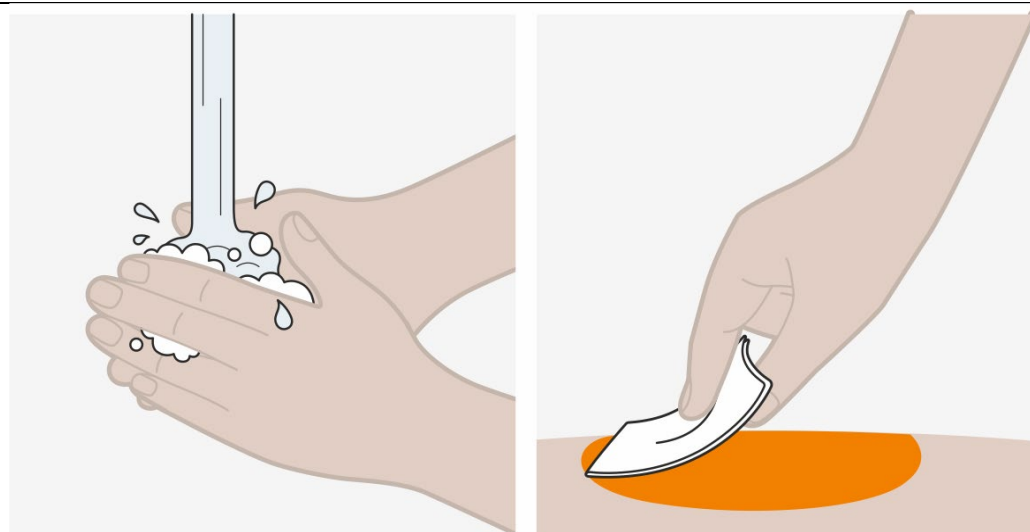


- Vă puteți injecta Nucala în zona coapselor sau abdomenului.
- Dacă o altă persoană vă administrează injecția, aceasta poate fi efectuată și în zona superioară a brațului.
- Dacă aveți nevoie de mai mult de o injecție pentru administrarea unei doze complete, atunci lăsați un spațiu de cel puțin 5 cm între locurile de injectare.

Nu injectați în zone în care pielea este învinețită, sensibilă, înroșită sau întărită.

Nu injectați pe o suprafață de 5 cm în jurul ombilicului (buricului).

5. Curățați locul de injectare



- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.
- Curățați locul de injectare ștergând pielea cu un tampon cu alcool medicinal și lăsând pielea să se usuce.

Nu mai atingeți locul de injectare până la terminarea injecției.

Administrați injecția

6. Scoateți capacul acului



- Detașați capacul acului de la seringă prin tragere fermă, dintr-o singură mișcare, îndepărtând mâna de ac (ca în imagine). Poate fi necesar să trageți foarte ferm de capacul acului pentru a-l detașa.
- **Nu** vă îngrijorați dacă vedeți o picătură de lichid în vârful acului. Acest lucru este normal.
- Injecția trebuie administrată imediat după ce ați scos capacul acului, **întotdeauna** în maximum 5 minute.

Nu lăsați acul să intre în contact cu nicio suprafață.

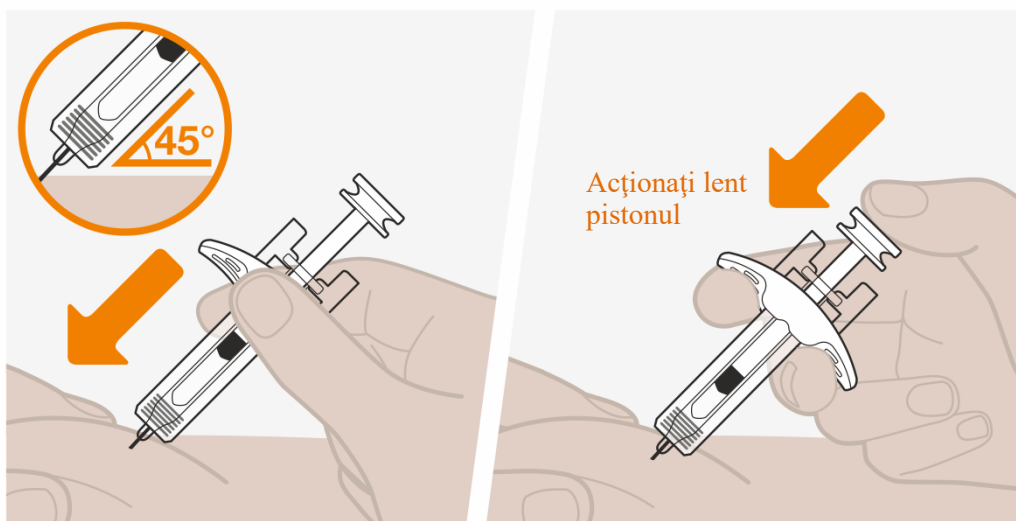
Nu atingeți acul.

Nu atingeți încă pistonul seringii, deoarece puteți elimina accidental lichid din seringă și, astfel, nu vă veți administra o doză completă.

Nu eliminați bulele de aer din seringă.

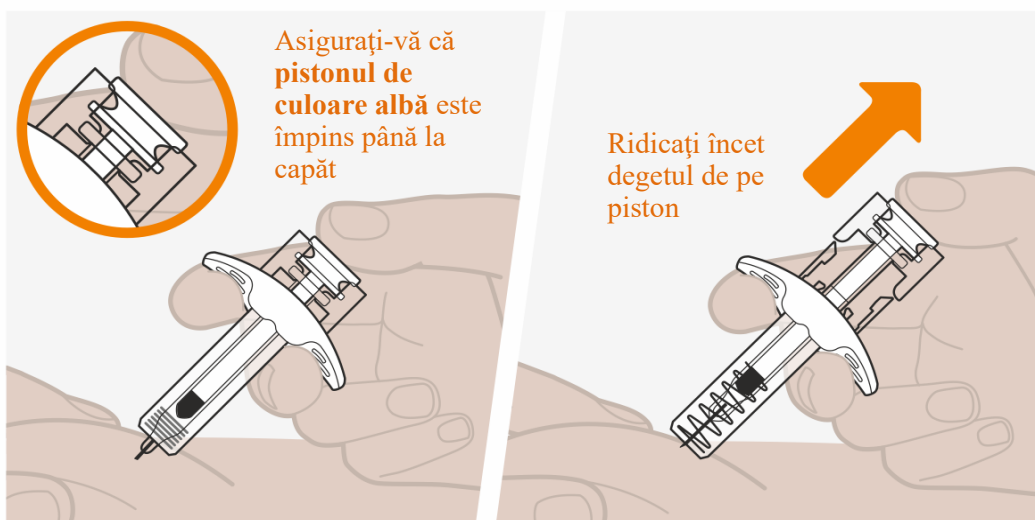
Nu reatașați capacul acului la seringă. V-ați putea înțepa în ac.

7. Începeți administrarea



- Cu mâna liberă, apucați un pli de piele de la locul ales pentru injectare. Continuați să țineți pielea strânsă între degete pe parcursul injectăiei.
- Introduceți complet acul în pliul de piele într-un unghi de 45°, ca în imagine.
- Puneți degetul mare pe piston și alte două degete pe mânerul alb al seringii, ca în imagine.
- Împingeți încet pistonul până injectați întreaga doză.

8. Finalizați injectarea



- Asigurați-vă că pistonul este împins complet, până când opritorul a ajuns la capătul seringii și este injectată toată soluția.
- Ridicați încet degetul de pe piston. Acest lucru va permite pistonului să revină la poziția inițială și acului să se retragă în corpul seringii.
- După finalizarea injectăiei, eliberați pliul de piele dintre degete.

• Este posibil să observați o picătură mică de sânge la locul injectării. Acest lucru este normal. Dacă este necesar, apăsați un timp pe locul respectiv cu un tampon de vată sau tifon. • Nu reatașați capacul acului la seringă. • Nu frecați locul injectării.
Eliminare
9. Aruncați seringă folosită
• Eliminați seringă folosită și capacul acului conform cerințelor de pe plan local. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări, dacă este necesar. • Nu lăsați seringile folosite și capacele acelor la vederea și îndemâna copiilor.

Prospect: Informații pentru utilizator

Nucala 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută mepolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris unui copil aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor copii. Le poate face rău, chiar dacă simptomele lor sunt aceleași cu cele ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă copilul manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nucala și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nucala
3. Cum să utilizați Nucala
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nucala
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni detaliate de utilizare

1. Ce este Nucala și pentru ce se utilizează

Nucala conține substanța activă **mepolizumab**, un *anticorp monoclonal*, care este un tip de proteină cu rol de a recunoaște o substanță țintă specifică în corp. Este utilizat pentru a trata **astmul bronșic sever** la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

Unele persoane care au astm bronșic sever au un număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și plămâni. Această afecțiune se numește *astm bronșic eozinofilic* – care este tipul de astm bronșic pe care Nucala îl poate trata.

Nucala poate reduce numărul de crize ale astmului bronșic, dacă copilul dumneavoastră utilizează deja medicamente cum sunt medicamentele inhalatorii în doze mari, însă astmul lor bronșic nu este bine controlat de către acestea.

Dacă copilul ia medicamente denumite *corticosteroizi cu administrare orală*, Nucala poate de asemenea să ajute la reducerea dozei zilnice de care are nevoie pentru controlul astmului bronșic pe care îl are.

Mepolizumab, substanța activă din Nucala, blochează o proteină denumită *interleukina-5*. Prin blocarea acțiunii acestei proteine, limitează producerea altor eozinofile din măduva osoasă și scade numărul de eozinofile din sânge și din plămâni.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nucala

Nu utilizați Nucala:

- dacă copilul dumneavoastră este **alergic** la mepolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- ➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că aceasta se aplică copilului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Agravarea astmului bronșic

În timpul tratamentului cu Nucala unele persoane se confruntă cu reacții adverse asociate astmului bronșic sau astmul bronșic pe care îl au se poate agrava.

- ➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă astmul bronșic pe care îl are copilul dumneavoastră nu este menținut sub control sau dacă se agravează după ce începeți tratamentul cu Nucala.

Reacții alergice și reacții la nivelul locului de injectare

Medicamentele de acest tip (*anticorpi monoclonali*) pot provoca reacții alergice severe după injectarea în corp (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”).

În cazul în care copilul dumneavoastră a avut o reacție similară la orice injecție anterioară sau medicament:

- ➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a-i administra Nucala.

Infecții parazitare

Nucala poate scădea rezistența copilului dumneavoastră la infecții provocate de paraziți. Dacă a avut deja o infecție parazitară, aceasta trebuie tratată înainte să începă tratamentul cu Nucala. Dacă acesta trăiește într-o regiune în care aceste infecții apar frecvent sau în cazul în care călătorește într-o astfel de regiune:

- ➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că oricare dintre acestea i se aplică copilului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la **copii cu vârsta sub 6 ani**.

Nucala împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Alte medicamente pentru tratamentul astmului bronșic

- ✗ **Nu opriți brusc utilizarea** medicamentelor pe care le ia copilul dumneavoastră cu rol preventiv pentru tratamentul astmului bronșic de care suferă după ce au început tratamentul cu Nucala. Utilizarea acestor medicamente (mai ales a celor denumite *corticosteroizi orali*) trebuie întreruptă treptat, sub supravegherea directă a medicului dumneavoastră și în funcție de răspunsul acestuia la tratamentul cu Nucala.

Sarcina și alăptarea

Pacientele care sunt gravide, cred că ar putea fi gravide sau intenționează să rămână gravide, trebuie să se **adreseze medicului** lor pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu se știe dacă ingredientele din componența Nucala pot trece în laptele matern. Pacientele care **alăptează**, **trebuie să discute cu medicul lor** înainte de a utiliza Nucala.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca reacțiile adverse posibile pe care le provoacă Nucala să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Nucala conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză de 40 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Nucala

Nucala se administrează prin injectare sub piele (*injecție subcutanată*).

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va decide dacă injecția cu Nucala poate fi administrată copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră, de către dumneavoastră. Dacă este cazul, vă vor instrui în mod adecvat asupra modului corect de utilizare a Nucala.

Doza recomandată pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani este 40 mg. Veți administra o injecție la fiecare patru săptămâni. Instrucțiunile de utilizare a seringii preumplute se regăsesc pe verso-ul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Nucala decât trebuie

În cazul în care credeți că ați injectat prea mult Nucala, **contactați-l pe medicul dumneavoastră** pentru recomandări.

Dacă uitați să utilizați Nucala

Următoarea doză de Nucala trebuie injectată imediat ce vă amintiți. Dacă nu observați că ați omis o doză până în momentul în care trebuie să administrați deja următoarea doză, injectați doar doza următoare conform programului de administrare. Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Întreruperea tratamentului cu Nucala

Nu opriți administrarea injecțiilor cu Nucala decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Nucala poate provoca reapariția simptomelor și crizelor bolii copilului.

Dacă simptomele copilului dumneavoastră se agravează pe durata administrării injecțiilor cu Nucala:

➔ Luați legătura cu medicul dumneavoastră

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse provocate de Nucala sunt de obicei de la ușoare la moderate, însă ocazional pot fi grave.

Reacții alergice

Unele persoane pot prezenta reacții alergice sau care seamănă cu cele alergice. Aceste reacții pot fi frecvente (pot afecta **mai puțin de 1 din 10 persoane**). De regulă, acestea apar în interval de câteva minute până la câteva ore după injectare, însă uneori simptomele pot apărea și la câteva zile după aceasta.

Simptomele pot include:

- senzație de presiune în piept, tuse, respirație dificilă
- leșin, amețeli, ușoară stare de confuzie (din cauza scăderii tensiunii arteriale)
- umflare a pleoapelor, feței, buzelor, limbii sau gurii
- urticarie
- erupție trecătoare pe piele

➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă credeți că copilul are o reacție alergică.

În cazul în care copilul a avut o reacție similară la orice injecție anterioară sau medicament:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a i se administra Nucala copilului dumneavoastră.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- durere de cap

Frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane

- infecții la nivelul pieptului – simptomele pot include tuse și febră (temperatură mare)
- infecție de tract urinar (sânge în urină, urinare frecventă și dureroasă, febră, durere în partea de jos a spatelui)
- durere abdominală superioară (durere de stomac sau disconfort în regiunea superioară a stomacului)
- febră (temperatură mare)
- eczemă (pete pe piele de culoare roșie, însoțite de mâncărimi)
- reacție la nivelul locului de injecție (durere, roșeață, umflare, mâncărimi și senzație de arsură pe piele în vecinătatea locului unde a fost administrată injecția)
- durere de spate
- artralgie (durere de articulații)
- faringită (durere în gât)
- congestie nazală (nas înfundat)

Mai puțin frecvente:

pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane

- herpes zoster (zona zoster)

Rare: pot afecta mai puțin de 1 din 1 000 persoane

- reacții alergice severe (*anafilaxie*)

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale** în cazul în care copilul se confruntă cu oricare dintre aceste simptome.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nucala

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Nucala după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută cu Nucala poate fi scoasă de la frigider și ținută în ambalajul nedeschis timp de până la 7 zile la temperatura camerei (până la 30 °C), cu condiția să fie protejată de lumină. Medicamentul trebuie aruncat dacă a fost lăsat afară din frigider timp de mai mult de 7 zile.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nucala

Substanța activă este mepolizumab.

Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conține mepolizumab 40 mg.

Celelalte componente sunt: sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid citric monohidrat, polisorbitat 80, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nucala și conținutul ambalajului

Nucala se prezintă ca 0,4 ml de soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal sau brun pal în seringă preumplută de unică folosință.

Nucala este disponibil într-un ambalaj care conține 1 seringă preumplută sau într-un ambalaj multiplu care conține 3 x 1 seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Nederland

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

França
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

Irlanda
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 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

Portugalia
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
Finland.tuoteinfo@gsk.com

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni detaliate de utilizare a seringii preumplute cu 40 mg

Administrați o dată la patru săptămâni.

Urmați aceste instrucțiuni de utilizare a seringii preumplute. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate afecta funcționarea corectă a seringii preumplute. De asemenea, trebuie să fiți instruit cu privire la modul de utilizare a acesteia. Seringa preumplută cu Nucala este destinată **numai injectării sub piele** (subcutanată)

Cum se păstrează Nucala

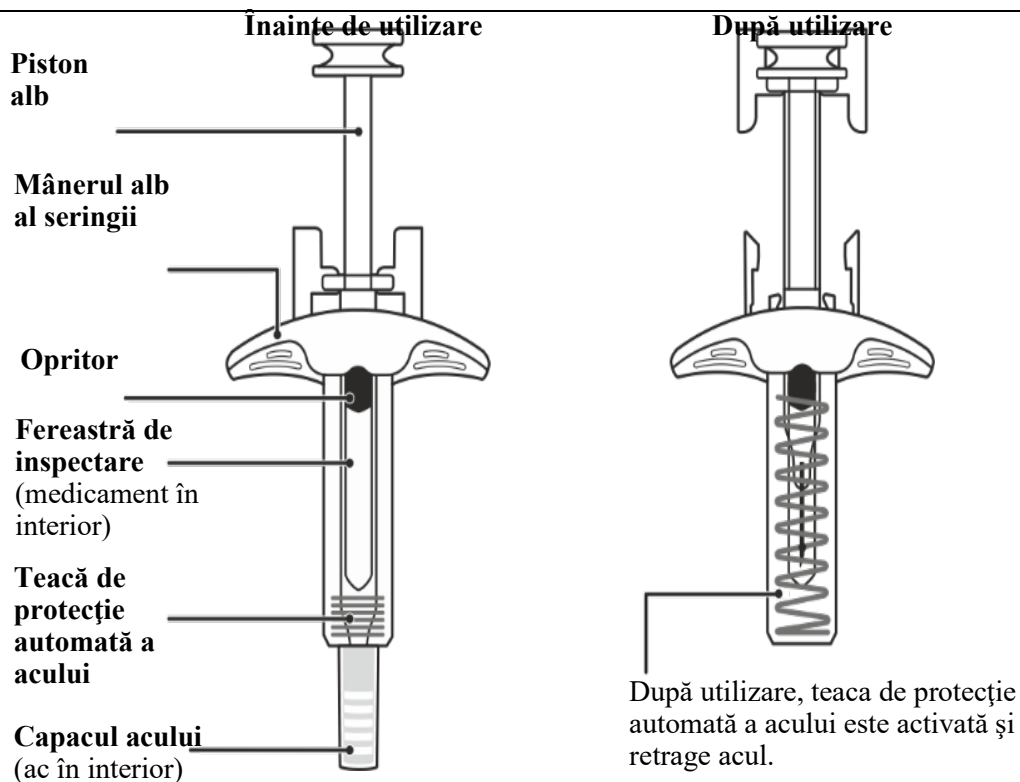
- A se păstra la frigider înainte de utilizare.
- A nu se congela.
- A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- Dacă este necesar, seringă preumplută poate fi ținută la temperatura camerei, până la 30 °C, dacă este păstrată în cutia originală, însă nu mai mult de 7 zile. Seringă preumplută trebuie aruncată în condiții de siguranță dacă a fost ținută afară din frigider mai mult de 7 zile.
- A nu se păstra la temperaturi de peste 30 °C.

Înainte să utilizați Nucala

Seringă preumplută se va utiliza o singură dată și apoi se va arunca.

- **A nu se utiliza** seringă preumplută cu Nucala în comun cu o altă persoană.
- **A nu se agita** seringă preumplută.
- **A nu se utiliza** seringă preumplută dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură.
- **A nu se utiliza** seringă preumplută dacă pare deteriorată.
- **A nu se îndepărta capacul** acului decât înainte de injectare.

Componentele seringii preumplute



Pregătirea injectiei

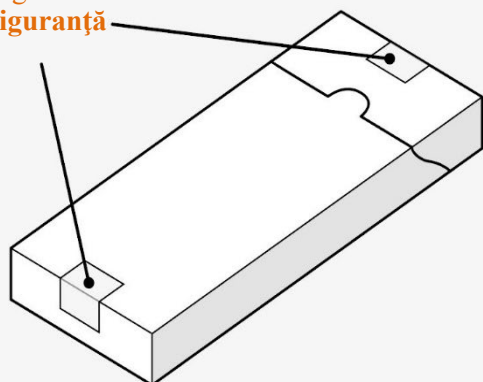
1. Pregătiți ceea ce vă este necesar

Găsiți o suprafață convenabilă, bine luminată și curată. Asigurați-vă că aveți la îndemână:

- Seringa preumplută cu Nucala
- Tampon cu alcool medicinal (neinclus în ambalaj)
- Compresă din tifon sau tampon de vată (neincluse în ambalaj)

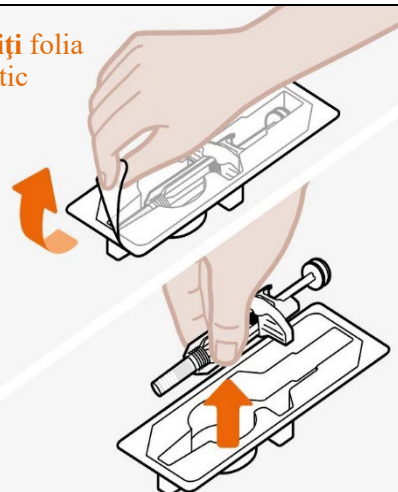
2. Scoateți seringă preumplută din ambalaj

Sigiliile de siguranță



Verificați ca sigiliile să nu fie rupte

Dezlipiți folia de plastic



Scoateți seringă preumplută din tăviță

- Scoateți cutia de la frigider. Verificați ca sigiliile de siguranță să nu fie rupte
- Scoateți tăvița din cutie.
- Dezlipiți folia de protecție de pe tăviță.
- Scoateți cu atenție seringă din tăviță, apucând-o de partea din mijloc.
- Puneți seringă pe o suprafață plată, curată, la temperatura camerei, neexpusă la lumina solară directă și departe de accesul copiilor.

Nu utilizați seringă dacă sigiliul de siguranță al cutiei este rupt.

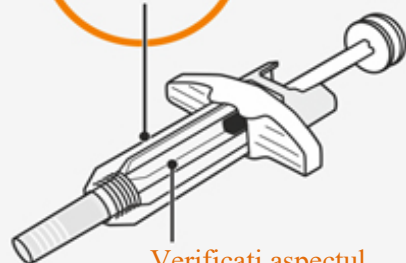
Nu scoateți încă și capacul acului.

3. Inspectați vizual seringă și așteptați 30 de minute înainte de utilizare

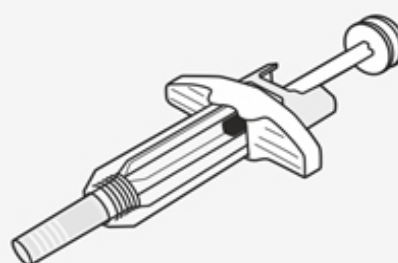


Verificați data expirării

Verificați aspectul medicamentului



Așteptați 30 de minute



- Verificați data expirării de pe eticheta seringii.
- Uitați-vă la fereastra de inspecție pentru a verifica dacă lichidul este limpede (nu este tulbure sau nu prezintă particule) și incolor până la culoare galben pal sau brun pal.
- Este normal să vedeți câteva bule de aer.
- Așteptați 30 de minute (însă nu mai mult de 8 ore) înainte de utilizare.

Nu utilizați dacă s-a depășit data expirării.

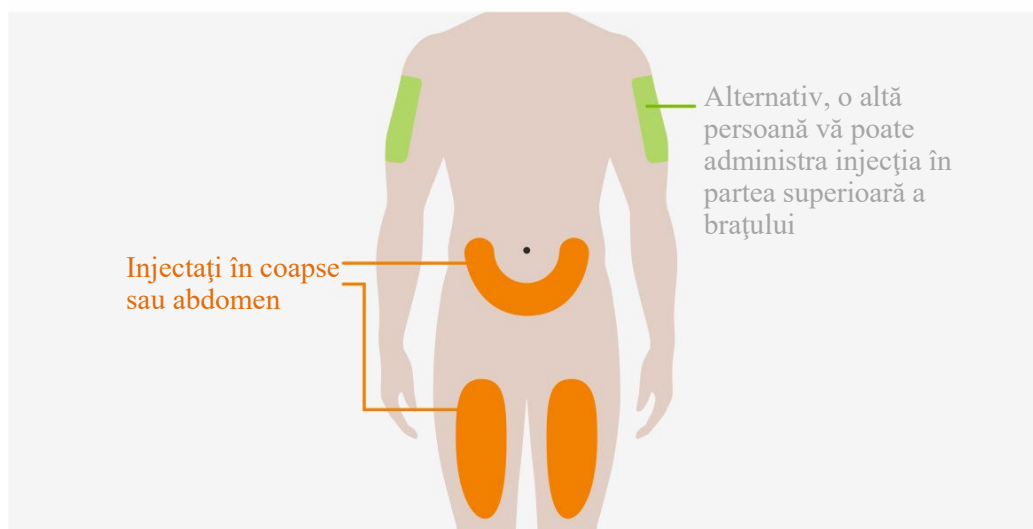
Nu încălziți seringă la microunde, în apă fierbinte sau prin expunere la lumină solară directă.

Nu injectați soluția dacă aceasta are un aspect tulbure sau prezintă modificări de culoare sau particule.

Nu utilizați seringă dacă a fost lăsată afară din cutie timp de mai mult de 8 ore.

Încă **nu** scoateți capacul acului.

4. Alegeți locul de injectare

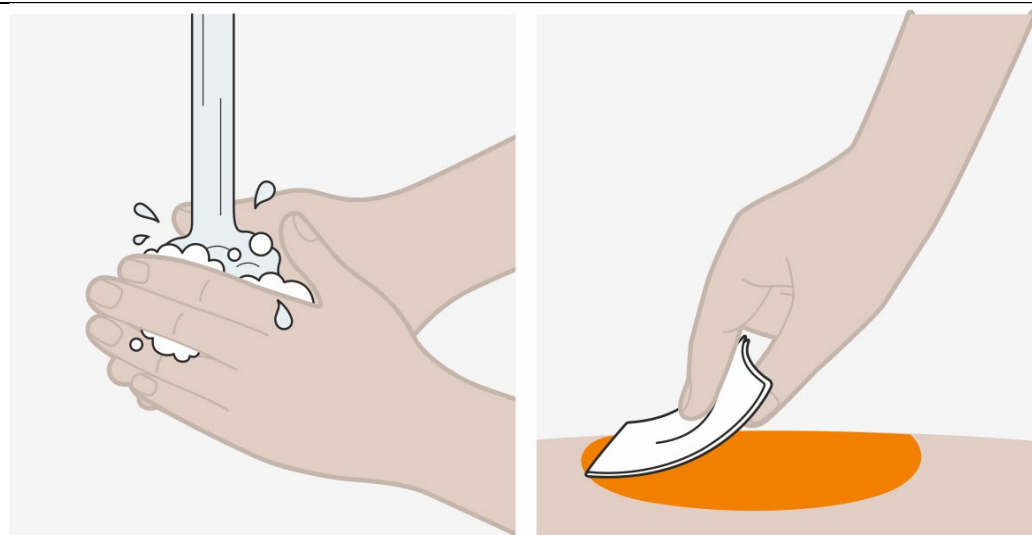


- Vă puteți injecta Nucala în zona coapselor sau abdomenului.
- Dacă o altă persoană vă administrează injecția, aceasta poate fi efectuată și în zona superioară a brațului.
- Dacă aveți nevoie de mai mult de o injecție pentru administrarea unei doze complete, atunci lăsați un spațiu de cel puțin 5 cm între locurile de injectare.

Nu injectați în zone în care pielea este învinețită, sensibilă, înroșită sau întărită.

Nu injectați pe o suprafață de 5 cm în jurul ombilicului (buricului).

5. Curățați locul de injectare



- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.
- Curățați locul de injectare ștergând pielea cu un tampon cu alcool medicinal și lăsând pielea să se usuce.

Nu mai atingeți locul de injectare până la terminarea injecției.

Administrați injecția

6. Scoateți capacul acului



- Detașați capacul acului de la seringă prin tragere fermă, dintr-o singură mișcare, îndepărtând mâna de ac (ca în imagine). Poate fi necesar să trageți foarte ferm de capacul acului pentru a-l detașa.
- **Nu** vă îngrijorați dacă vedeți o picătură de lichid în vârful acului. Acest lucru este normal.
- Injecția trebuie administrată imediat după ce ați scos capacul acului, **întotdeauna** în maximum 5 minute.

Nu lăsați acul să intre în contact cu nicio suprafață.

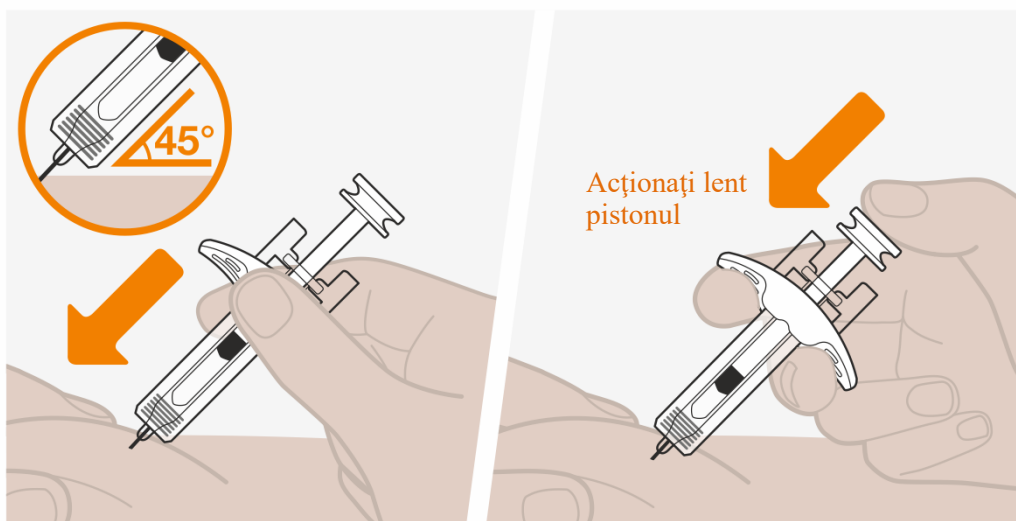
Nu atingeți acul.

Nu atingeți încă pistonul seringii, deoarece puteți elimina accidental lichid din seringă și, astfel, nu vă veți administra o doză completă.

Nu eliminați bulele de aer din seringă.

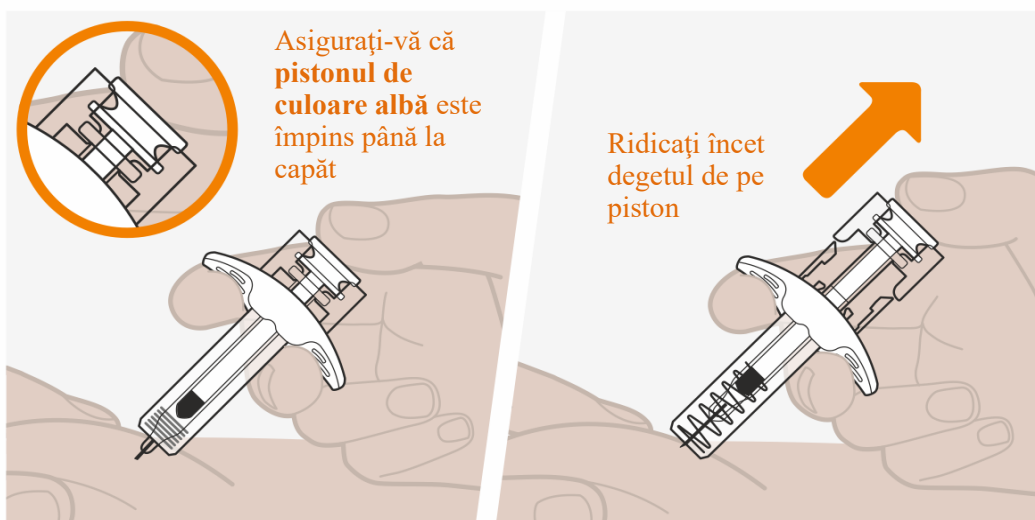
Nu reatașați capacul acului la seringă. V-ați putea înțepa în ac.

7. Începeți administrarea



- Cu mâna liberă, apucați un pli de piele de la locul ales pentru injectare. Continuați să țineți pielea strânsă între degete pe parcursul injectăiei.
- Introduceți complet acul în pliul de piele într-un unghi de 45°, ca în imagine.
- Puneți degetul mare pe piston și alte două degete pe mânerul alb al seringii, ca în imagine.
- Împingeți încet pistonul până injectați întreaga doză.

8. Finalizați injectarea



- Asigurați-vă că pistonul este împins complet, până când opritorul a ajuns la capătul seringii și este injectată toată soluția.
- Ridicați încet degetul de pe piston. Acest lucru va permite pistonului să revină la poziția inițială și acului să se retragă în corpul seringii.
- După finalizarea injectăiei, eliberați pliul de piele dintre degete.

• Este posibil să observați o picătură mică de sânge la locul injectării. Acest lucru este normal. Dacă este necesar, apăsați un timp pe locul respectiv cu un tampon de vată sau tifon. • Nu reatașați capacul acului la seringă. • Nu frecați locul injectării.
Eliminare
9. Aruncați seringă folosită
• Eliminați seringă folosită și capacul acului conform cerințelor de pe plan local. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări, dacă este necesar. • Nu lăsați seringile folosite și capacele acelor la vederea și îndemâna copiilor.

Prospect: Informații pentru utilizator

Nucala 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă mepolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nucala și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nucala
3. Cum să utilizați Nucala
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nucala
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni detaliate de utilizare

1. Ce este Nucala și pentru ce se utilizează

Nucala conține substanța activă **mepolizumab**, un *anticorp monoclonal*, care este un tip de proteină cu rol de a recunoaște o substanță țintă specifică în corp. Este utilizat pentru a trata **astmul bronșic sever și GEPA** (granulomatoză eozinofilică cu poliangită) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste. Este utilizat, de asemenea, pentru a trata **RSCcPN** (rinosinuzită cronică cu polipoză nazală) și **SHE** (sindrom hipereozinofilic) la adulți.

Mepolizumab, substanța activă din Nucala, blochează o proteină denumită *interleukina-5*. Prin blocarea acțiunii acestei proteine, limitează producerea altor eozinofile din măduva osoasă și scade numărul de eozinofile din sânge și din plămâni.

Astm bronșic eozinofilic sever

Unele persoane care au astm bronșic sever au un număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și plămâni. Această afecțiune se numește *astm bronșic eozinofilic* – care este tipul de astm bronșic pe care Nucala îl poate trata.

Nucala vă poate reduce numărul de crize ale astmului bronșic, dacă utilizați sau copilul dumneavoastră utilizează deja medicamente cum sunt medicamentele inhalatorii în doze mari, însă astmul bronșic nu este bine controlat de către acestea.

Dacă luați medicamente denumite *corticosteroizi cu administrare orală*, Nucala poate de asemenea să ajute la reducerea dozei zilnice de care aveți nevoie pentru controlul astmului bronșic pe care îl aveți.

Rinosinuzita cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

RSCcPN este o afecțiune caracterizată prin prezența unui număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și la nivelul țesutului care căptușește interiorul nasului și sinusurile. Aceasta poate

cauza simptome precum înfundarea nasului și pierderea simțului mirosului, și formarea unor mase de țesut moale, cu aspect gelatinos (denumite polipi nazali) în interiorul nasului.

Nucala reduce numărul de eozinofile din sânge și poate reduce dimensiunea polipilor, ameliorează congestia nazală și poate preveni necesitatea unei intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea polipilor nazali. De asemenea, Nucala poate ajuta la reducerea necesarului de *corticosteroizi orali* pentru controlarea simptomelor pe care le aveți.

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

GEPA este o boală în care persoanele afectate au un număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge și țesuturi, precum și o formă de *vasculită*, caracterizată prin inflamația vaselor de sânge. Această boală afectează cel mai frecvent plămânii și sinusurile, dar adesea și alte organe precum pielea, inima și rinichii.

Nucala poate controla și întârzia acutizarea acestor simptome de GEPA. De asemenea, acest medicament poate ajuta la scăderea dozei zilnice de *corticosteroizi orali* de care aveți nevoie pentru controlarea simptomelor.

Sindrom hipereozinofilic (SHE)

Sindromul hipereozinofilic (SHE) este o afecțiune caracterizată prin prezența unui număr prea mare de *eozinofile* (un tip de celule albe din sânge) în sânge. Aceste celule pot produce deteriorări ale organelor, în special ale inimii, plămânilor, nervilor și pielii.

Nucala ajută la reducerea simptomelor și previne acutizarea acestora. Dacă luați medicamente la care se face referire frecvent prin denumirea de *corticosteroizi orali*, Nucala poate ajuta la scăderea dozei zilnice de care aveți nevoie pentru controlarea simptomelor/episoadelor de acutizare a SHE.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nucala

Nu utilizați Nucala:

- dacă sunteți **alergic** la mepolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că aceasta vi se aplică.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Agravarea astmului bronșic

În timpul tratamentului cu Nucala unele persoane se confruntă cu reacții adverse asociate astmului bronșic sau astmul bronșic pe care îl au se poate agrava.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă astmul bronșic pe care îl aveți nu este menținut sub control sau dacă se agravează după ce începeți tratamentul cu Nucala.

Reacții alergice și reacții la nivelul locului de injectare

Medicamentele de acest tip (*anticorpi monoclonali*) pot provoca reacții alergice severe după injectarea în corp (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”).

În cazul în care ați avut o reacție similară la orice injecție anterioară sau medicament,

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Nucala.**

Infecții parazitare

Nucala poate scădea rezistența dumneavoastră la infecții provocate de paraziți. Dacă aveți deja o infecție parazitară, aceasta trebuie tratată înainte să începeți tratamentul cu Nucala. Dacă trăiți într-o regiune în care aceste infecții apar frecvent sau în cazul în care călătoriți într-o astfel de regiune:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că oricare dintre acestea vi se aplică.

Copii

Astm bronșic eozinofilic sever și GEPA

Acest medicament nu este indicat pentru utilizarea la **copii cu vârsta sub 6 ani** pentru tratamentul astmului bronșic eozinofilic sever și GEPA.

RSCcPN și SHE

Acest medicament nu este destinat utilizării la **copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani** pentru tratamentul RSCcPN sau SHE.

Nucala împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Alte medicamente pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN, GEPA sau SHE

- ✗ **Nu opriți brusc utilizarea** medicamentelor pe care le luați pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN, GEPA sau SHE de care suferiți după ce ați început tratamentul cu Nucala. Utilizarea acestor medicamente (mai ales a celor denumite *corticosteroizi orali*) trebuie întreruptă treptat, sub supravegherea directă a medicului dumneavoastră și în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu Nucala.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, **adresați-vă medicului dumneavoastră** pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se știe dacă ingredientele din componența Nucala pot trece în laptele matern. **Dacă alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a utiliza Nucala.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca reacțiile adverse posibile pe care le provoacă Nucala să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Nucala conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Nucala

Nucala vă este administrat de un medic, de asistenta medicală sau de un profesionist în domeniul sănătății, sub forma unei injecții administrate sub piele (subcutanat).

Astm bronșic eozinofilic sever

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți este de 100 mg. Vi se va administra o injecție la interval de patru săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Doza recomandată este de 40 mg. Vi se va administra o injecție la interval de patru săptămâni

RSCcPN

Adulți

Doza recomandată pentru adulți este de 100 mg. Vi se va administra 1 injecție la interval de patru săptămâni.

GEPA

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 300 mg. Vi se vor administra 3 injecții la interval de patru săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Copii cu greutatea corporală de 40 kg sau peste

Doza recomandată este de 200 mg. Vi se vor administra 2 injecții la interval de patru săptămâni.

Copii cu greutatea corporală mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de 100 mg. Vi se va administra 1 injecție la interval de patru săptămâni.

Locurile de injectare trebuie să fie la cel puțin 5 cm distanță unul de celălalt.

SHE

Adulți

Doza recomandată pentru adulți este de 300 mg. Vi se vor administra 3 injecții la interval de patru săptămâni.

Locurile de injectare trebuie să fie la cel puțin 5 cm distanță unul de celălalt.

Dacă uitați să utilizați Nucala

Luați cât mai repede legătura cu medicul dumneavoastră sau cu spitalul pentru a face o nouă programare de tratament.

Întreruperea tratamentului cu Nucala

Nu opriți administrarea injecțiilor cu Nucala decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Nucala poate provoca reapariția simptomelor și crizelor bolii dumneavoastră.

Dacă simptomele vi se agravează pe durata administrării injecțiilor cu Nucala

➔ **Luați legătura cu medicul dumneavoastră.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse provocate de Nucala sunt de obicei de la ușoare la moderate, însă ocazional pot fi grave.

Reacții alergice

Unele persoane pot prezenta reacții alergice sau care seamănă cu cele alergice. Aceste reacții pot fi frecvente (pot afecta **mai puțin de 1 din 10 persoane**). De regulă, acestea apar în interval de câteva minute până la câteva ore după injectare, însă uneori simptomele pot apărea și la câteva zile după aceasta.

Simptomele pot include:

- senzație de presiune în piept, tuse, respirație dificilă
- leșin, amețeli, ușoară stare de confuzie (din cauza scăderii tensiunii arteriale)
- umflare a pleoapelor, feței, buzelor, limbii sau gurii
- urticarie
- erupție trecătoare pe piele

➔ **Solicitați imediat asistență medicală** în cazul în care considerați că este posibil ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să aveți/aibă o astfel de reacție.

În cazul în care ați avut (sau copilul dumneavoastră a avut) o reacție similară la orice injecție anterioară sau medicament:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a vi/i se administra Nucala.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente:

pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- durere de cap

Frecvente:

pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane

- infecții la nivelul pieptului – simptomele pot include tuse și febră (temperatură mare)
- infecție de tract urinar (sânge în urină, urinare frecventă și dureroasă, febră, durere în partea de jos a spatelui)
- durere abdominală superioară (durere de stomac sau disconfort în regiunea superioară a stomacului)
- febră (temperatură mare)
- eczemă (pete pe piele de culoare roșie, însoțite de mâncărimi)
- reacție la nivelul locului de injectare (durere, roșeață, umflare, mâncărimi și senzație de arsură pe piele în vecinătatea locului unde a fost administrată injecția)
- durere de spate
- artralgie (durere de articulații)
- faringită (durere în gât)
- congestie nazală (nas înfundat)

Neobișnuite:

pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane

- herpes zoster (zona zoster)

Rare:

pot afecta mai puțin de 1 din 1000 persoane

- reacții alergice severe (*anafilaxie*)

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale** în cazul în care vă confrunțați cu oricare dintre aceste simptome.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile

adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nucala

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nucala

Substanța activă este mepolizumab. Fiecare flacon conține mepolizumab 100 mg.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține mepolizumab 100 mg.

Celelalte componente sunt sucroză, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat și polisorbit 80.

Cum arată Nucala și conținutul ambalajului

Nucala este o pulbere albă liofilizată prezentată într-un flacon din sticlă transparentă, incoloră, prevăzut cu dop de cauciuc.

Nucala este disponibil într-o cutie care conține 1 flacon sau în ambalaje multiple cu 3 flacoane individuale.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

Fabricantul

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, No 90

43056 San Polo di Torrile, Parma

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

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

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

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

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

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

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

França
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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

bc-hu@berlin-chemie.com

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

7. Instrucțiuni detaliate privind utilizarea și manipularea, reconstituirea și administrarea

Nucala se prezintă sub formă de pulbere albă liofilizată într-un flacon de unică folosință care este exclusiv pentru administrare subcutanată. Reconstituirea trebuie efectuată în condiții aseptice.

După reconstituire, Nucala va conține o concentrație de 100 mg/ml mepolizumab. Soluția injectabilă poate fi păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C timp de maximum 8 ore. Orice cantitate de concentrat neutilizată sau de soluție reconstituită care rămâne neutilizată trebuie aruncată după 8 ore.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni pentru reconstituirea fiecărui flacon

1. **Se reconstituie conținutul flaconului cu 1,2 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile** preferabil utilizând o seringă de 2-3 ml și un ac cu calibrul de 21. Jetul de apă sterilă trebuie direcționat vertical, spre centrul pulberii liofilizate. Se lasă flaconul la temperatura camerei în timpul reconstituirii, rotindu-l încet timp de 10 secunde cu mișcări circulare la intervale de 15 secunde până la dizolvarea pulberii.

*Observații: Soluția reconstituită **nu trebuie agitată** în timpul procedurii deoarece acest lucru poate duce la formarea de spumă sau de precipitat. De regulă, reconstituirea este completă în interval de 5 minute după adăugarea apei sterile, însă este posibil să dureze mai mult.*

2. În cazul în care se utilizează un dispozitiv mecanic pentru reconstituirea Nucala, reconstituirea poate fi efectuată prin rotirea la 450 rpm fără a depăși 10 minute. Alternativ, este acceptabilă rotirea la 1000 rpm care să nu depășească 5 minute.
3. După reconstituire, Nucala trebuie inspectat vizual pentru a depista prezența oricăror particule și pentru a verifica limpezimea soluției înainte de utilizare. Soluția trebuie să fie limpede până la opalescentă și incoloră până la galben pal sau brun pal și să nu conțină particule vizibile. Totuși sunt de așteptat mici bule de aer și prezența acestora este acceptată. Dacă soluția prezintă particule sau dacă aceasta este tulbure sau lăptoasă, soluția nu trebuie utilizată.
4. Dacă nu este utilizată imediat, soluția reconstituită trebuie:
 - Protejată de lumina directă a soarelui
 - Păstrată la temperaturi sub 30°C, fără a fi congelată
 - Aruncată dacă nu este utilizată în interval de 8 ore după reconstituire

Instrucțiuni pentru administrarea dozei de 100 mg

1. Pentru administrarea subcutanată este de preferat să fie utilizată o seringă de 1 ml din polipropilenă prevăzută cu un ac de unică folosință cu calibrul 21 până la 27 x 0,5 inci (13 mm).
2. Imediat înainte de administrare, se extrage 1 ml din soluția reconstituită de Nucala. Nu se va agita soluția reconstituită pe durata acestei proceduri, deoarece poate cauza formarea de spumă sau de precipitat.
3. Se administrează injecția de 1 ml (echivalent cu 100 mg mepolizumab) subcutanat la nivelul brațului, coapsei sau abdomenului.

Dacă este necesar mai mult de un flacon pentru administrarea dozei prescrise, repetați pașii 1-3. Se recomandă ca locurile de administrare a injecțiilor individuale să fie separate printr-un spațiu de minimum 5 cm.

Instrucțiuni pentru administrarea dozei de 40 mg

1. Pentru administrarea subcutanată este de preferat să fie utilizată o seringă de 1 ml din polipropilenă prevăzută cu un ac de unică folosință cu calibru 21 până la 27 x 0,5 inci (13 mm).
2. Imediat înainte de administrare, se extrag 0,4 ml din soluția reconstituită de Nucala. Nu se va agita soluția reconstituită pe durata acestei proceduri, deoarece poate cauza formarea de spumă sau de precipitat. Se aruncă soluția rămasă.
3. Se administrează injecția de 0,4 ml (echivalent cu 40 mg mepolizumab) subcutanat la nivelul brațului, coapsei sau abdomenului.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS (-uri) pentru mepolizumab, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre herpes zoster și artralgie din studiile clinice, literatură și cazurile spontane cu o strânsă relație temporală, un de-challenge pozitiv (dispariția efectului advers la întreruperea administrării) și în vederea unui mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între mepolizumab și herpes zoster și între mepolizumab și artralgie este o cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produsele care conțin mepolizumab ar trebui modificate în consecință.

După ce a revizuit recomandarea PRAC, CHMP este de acord cu toate concluziile PRAC și cu motivele recomandării.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru mepolizumab, CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin mepolizumab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață.