

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 40 mg mepolizumabu.

Mepolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý až svetlohnedý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ťažká eozinofilná astma

Nucala je indikovaná dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 rokov a starším ako prídavná liečba ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy (pozri časť 5.1).

Chronická rinosinusitída s nazálnymi polypmi (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Nucala je indikovaná ako prídavná liečba s intranazálnymi kortikosteroidmi na liečbu dospelých pacientov s ťažkou CRSwNP, u ktorých liečba systémovými kortikosteroidmi a/alebo chirurgický zákrok neposkytujú primeranú kontrolu ochorenia.

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)

Nucala je indikovaná ako prídavná liečba pacientom vo veku 6 rokov a starším s relaps-remitujúcou alebo refraktérnou eozinofilnou granulomatózou s polyangiitídou (EGPA).

Hypereozinofilný syndróm (Hypereosinophilic syndrome, HES)

Nucala je indikovaná ako prídavná liečba dospelým pacientom s nedostatočne kontrolovaným hypereozinofilným syndrómom bez identifikovateľnej nehematologickej sekundárnej príčiny (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nucalu majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy, CRSwNP, EGPA alebo HES.

Dávkovanie

Ťažká eozinofilná astma

Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 100 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 40 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Nucala je určená na dlhodobú liečbu. Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnocovať minimálne v ročných intervaloch a lekár má o nej rozhodnúť na základe posúdenia závažnosti ochorenia pacienta a úrovne kontroly exacerbácií.

CRSwNP

Dospelí

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 100 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Nucala je určená na dlhodobú liečbu. U pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby CRSwNP nedostavila žiadna odpoveď, je možné zvážiť alternatívnu liečbu. Niektorí pacienti s úvodnou čiastočnou odpoveďou sa môžu následne zlepšiť pokračovaním liečby po 24 týždňoch.

EGPA

Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 300 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Dávkovanie mepolizumabu u detí a dospelávajúcich vo veku 6 až 17 rokov s EGPA bolo podporené údajmi z modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Deti vo veku od 6 do 11 rokov s hmotnosťou ≥ 40 kg

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 200 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Deti vo veku od 6 do 11 rokov s hmotnosťou < 40 kg

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 100 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Nucala je určená na dlhodobú liečbu. Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnocovať minimálne v ročných intervaloch a lekár má o nej rozhodnúť na základe posúdenia závažnosti ochorenia pacienta a zlepšenia kontroly príznakov.

Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú život ohrozujúce prejavy EPGA, pretože Nucala sa v tejto populácii neskúmala.

HES

Dospelí

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 300 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Nucala je určená na dlhodobú liečbu. Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnocovať minimálne v ročných intervaloch a lekár má o nej rozhodnúť na základe posúdenia závažnosti ochorenia pacienta a úrovne kontroly príznakov.

Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú život ohrozujúce prejavy HES, pretože Nucala sa v tejto populácii neskúmala.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Ťažká eozinofilná astma

Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Nucala 100 mg prášok na injekčný roztok a 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sú vhodné na podávanie v tejto populácii.

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere a 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke nie sú určené na podávanie v tejto populácii.

Deti mladšie ako 6 rokov

Bezpečnosť a účinnosť mepolizumabu u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

CRSwNP u detí mladších ako 18 rokov

Bezpečnosť a účinnosť u detí s CRSwNP vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

EGPA u detí mladších ako 6 rokov

Bezpečnosť a účinnosť mepolizumabu u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

HES u detí vo veku menej ako 18 rokov

Bezpečnosť a účinnosť mepolizumabu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere alebo naplnenej injekčnej striekačke

Naplnené pero alebo naplnená injekčná striekačka sa má použiť len na subkutánnu injekciu.

Pacient si môže Nucalu podávať sám alebo mu ju môže podávať opatrovateľ, ak zdravotnícky pracovník rozhodne, že je to vhodné a pacient alebo opatrovateľ sú zaškolení v technikách podávania injekcie.

U detí vo veku 6 až 11 rokov musí podanie vykonať zdravotnícky pracovník alebo zaškolený opatrovateľ.

Pri podaní injekcie samotným pacientom sú odporúčané miesta vpichu brucho alebo stehno.

Opatrovateľ môže Nucalu vpichnúť aj do hornej časti ramena.

Pri dávkach, ktoré vyžadujú viac ako jednu injekciu, sa odporúča podanie každej injekcie v najmenej 5 cm vzdialenosti od seba.

Podrobné pokyny na subkutánne podanie Nucaly v naplnenom pere alebo v naplnenej injekčnej striekačke sú uvedené v návode na použitie v písomnej informácii pre používateľa.

Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Naplnená injekčná striekačka sa má použiť len na subkutánnu injekciu.

Nucalu musí podávať zdravotnícky pracovník alebo opatrovateľ. Môže ju podávať opatrovateľ, ak zdravotnícky pracovník rozhodne, že je to vhodné, a opatrovateľ je zaškolený v technikách podávania injekcie.

Odporúčané miesta vpichu sú horná časť ramena, brucho alebo stehno.

Podrobné pokyny na subkutánne podanie Nucaly v naplnenej injekčnej striekačke sú uvedené v návode na použitie v písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Exacerbácie astmy

Mepolizumab sa nemá používať na liečbu akútnych exacerbácií astmy.

Počas liečby sa môžu vyskytnúť nežiaduce príznaky súvisiace s astmou alebo exacerbácie astmy.

Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak ich astma zostáva nekontrolovaná alebo sa zhorší po začatí liečby.

Kortikosteroidy

Náhle vysadenie kortikosteroidov po začatí liečby mepolizumabom sa neodporúča. Dávky kortikosteroidov sa majú v prípade potreby znižovať postupne a pod dohľadom lekára.

Precitlivenosť a reakcie súvisiace s podaním

Po podaní mepolizumabu sa vyskytli akútne a oneskorené systémové reakcie zahŕňajúce reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaxiu, urtikáriu, angioedém, vyrážku, bronchospazmus, hypotenziu). Tieto reakcie sa zvyčajne objavujú v priebehu niekoľkých hodín po podaní, ale v niektorých prípadoch majú oneskorený nástup (t. j. typicky v priebehu niekoľkých dní). Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť po prvýkrát až po dlhšom trvaní liečby (pozri časť 4.8). V prípade reakcie z precitlivenosti sa má začať vhodná liečba podľa klinickej indikácie.

Parazitárne infekcie

Eozinofily môžu byť zapojené do imunologickej odpovede na infekcie spôsobené niektorými črevnými parazitmi. Pacienti s už existujúcimi infekciami spôsobenými črevnými parazitmi majú byť vyliečení predtým, ako začnú liečbu mepolizumabom. Ak sa pacient infikuje v období, v ktorom podstupuje liečbu mepolizumabom, a nereaguje na liečbu antihelmintikami, má sa uvažovať o dočasnom prerušení liečby mepolizumabom.

EGPA ohrozujúca orgány alebo život ohrozujúca EGPA

Nucala nebola skúmaná u pacientov s prejavmi EGPA ohrozujúcimi orgány alebo život (pozri časť 4.2).

Život ohrozujúci HES

Nucala nebola skúmaná u pacientov so život ohrozujúcimi prejavmi HES (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg dávke, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Enzýmy cytochrómu P450, efluxné pumpy a mechanizmy väzby na bielkoviny sa nepodieľajú na klírense mepolizumabu. Preukázalo sa, že zvýšené hladiny prozápalových cytokínov (napr. IL-6), prostredníctvom ich interakcie s príbuznými receptormi na hepatocytoch, potláčajú tvorbu enzýmov CYP450 a transportérov liečiv, avšak vzostup systémových prozápalových markerov je pri ťažkej refraktérnej eozinofilnej astme minimálny a nepreukázala sa expresia alfa podjednotky receptora pre IL-5 na hepatocytoch. Potenciál pre interakcie s mepolizumabom sa preto považuje za nízky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití mepolizumabu u gravidných žien.

U opíc prechádza mepolizumab placentárnou bariérou. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciál na poškodenie ľudského plodu nie je známy.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Nucaly počas gravidity. O podávaní Nucaly gravidným ženám sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako možné riziko pre plod.

Dojčenie

K dispozícii nie sú údaje o vylučovaní mepolizumabu do ľudského mlieka. Mepolizumab sa však vylučoval do mlieka opíc rodu *Cynomolgus* v koncentráciách nižších ako 0,5 % koncentrácií zistených v plazme.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Nucalou, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o fertilita získané u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne nežiaduce účinky liečby protilátkami proti IL-5 na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nucala nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ťažká eozinofilná astma

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých a dospievajúcich pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby bolesť hlavy (20 %), reakcie v mieste vpichu (8 %) a bolesť chrbta (6 %).

CRSwNP

V placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s CRSwNP boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby bolesť hlavy (18 %) a bolesť chrbta (7 %).

EGPA

V placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s EGPA boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby bolesť hlavy (32 %), reakcie v mieste vpichu (15 %) a bolesť chrbta (13 %). Systémové reakcie/reakcie z precitlivenosti boli hlásené u 4 % pacientov.

HES

V placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s HES boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby bolesť hlavy (13 %), infekcia močových ciest (9 %), reakcie v mieste vpichu a pyrexia (obidve po 7 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie z placebom kontrolovaných štúdií ťažkej eozinofilnej astmy zaznamenané u pacientov, ktorým bol mepolizumab podávaný subkutánne (s.c.) v dávke 100 mg (n = 263), z 52-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s CRSwNP, ktorým bol mepolizumab podávaný s.c. v dávke 100 mg (n = 206), u pacientov s EGPA, ktorým bol mepolizumab podávaný s.c. v dávke 300 mg (n = 68), z 32-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s HES, ktorým bol

mepolizumab podávaný s.c. v dávke 300 mg (n = 54), a zo spontánných hlásení získaných po uvedení lieku na trh. Údaje o bezpečnosti sú tiež dostupné z otvorených predĺžených štúdií u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou (n = 998) liečených počas mediánu 2,8 roka (rozmedzie 4 týždne až 4,5 roka).

Bezpečnosť a účinnosť mepolizumabu u pacientov s HES (n = 102) zaradených do 20-týždňovej otvorenej predĺženej štúdie bola podobná ako bezpečnostný profil pacientov v pivotalnej placebom kontrolovanej štúdii.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia dolných dýchacích ciest	Časté
	Infekcia močových ciest	
	Faryngitída	
	Herpes zoster**	
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti (systémové alergické)*	Časté
	Anafylaxia**	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kongescia nosovej sliznice	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť v hornej časti brucha	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ekzém	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Časté
	Artralgia**	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie súvisiace s podaním (systémové nealergické)***	Časté
	Lokálne reakcie v mieste vpichu	
	Pyrexia	

* Systémové reakcie zahŕňajúce precitlivenosť boli hlásené s porovnateľným celkovým výskytom ako pri placebe v štúdiách s ťažkou eozinofilnou astmou. Príklady hlásených prejavov, ktoré s nimi súviseli, a opis času do ich nástupu, pozri časť 4.4.

** Spontánne hlásené v období po uvedení lieku na trh.

*** Najčastejšie prejavy uvádzané v hláseniach systémových nealergických reakcií súvisiacich s podaním u pacientov v štúdiách s ťažkou eozinofilnou astmou boli vyrážka, návaly tepla a myalgia; tieto prejavy boli hlásené ojedinele a u $< 1\%$ pacientov, ktorým bol mepolizumab podávaný subkutánne v dávke 100 mg.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Systémové reakcie zahŕňajúce reakcie z precitlivenosti, pri CRSwNP

V 52-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii boli hlásené systémové alergické (precitlivenosť typu I) reakcie u 2 pacientov ($< 1\%$) v skupine dostávajúcej mepolizumab 100 mg a u žiadneho z pacientov v skupine s placebom. Iné systémové reakcie neboli hlásené u žiadneho z pacientov v skupine dostávajúcej mepolizumab 100 mg a u 1 pacienta ($< 1\%$) v skupine s placebom.

Systémové reakcie zahŕňajúce reakcie z precitlivenosti, pri EGPA

V 52-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli systémové (alergické a nealergické) reakcie 6 % v skupine dostávajúcej mepolizumab 300 mg a 1 % v skupine s placebom. Systémové alergické reakcie/reakcie z precitlivenosti boli hlásené u 4 % pacientov v skupine dostávajúcej mepolizumab 300 mg a u 1 % pacientov v skupine s placebom. Systémové nealergické reakcie (angioedém) boli hlásené u 1 (1 %) pacienta v skupine dostávajúcej mepolizumab 300 mg a u žiadneho z pacientov v skupine s placebom.

Systémové reakcie zahŕňajúce reakcie z precitlivenosti, pri HES

V 32-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii bola u 1 pacienta (2 %) hlásená systémová (iná) reakcia v skupine dostávajúcej mepolizumab 300 mg (multifokálna kožná reakcia) a u žiadneho z pacientov v skupine s placebom.

Lokálne reakcie v mieste vpichu

Ťažká eozinofilná astma

V placebom kontrolovaných štúdiách bol výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu 8 % pri subkutánnej 100 mg dávke mepolizumabu a 3 % pri placebe. Všetky tieto nežiaduce udalosti boli nezávažné, mali miernu až stredne závažnú intenzitu a väčšina z nich odznela v priebehu niekoľkých dní. Lokálne reakcie v mieste vpichu sa vyskytovali hlavne na začiatku liečby a v období, v ktorom sa podali prvé 3 injekcie, pričom pri ďalších injekciách bol ich výskyt nižší. Najčastejšie prejavy hlásené pri týchto nežiaducich udalostiach zahŕňali bolesť, erytém, opuch, svrbenie a pocit pálenia.

CRSwNP

V placebom kontrolovanej štúdii sa vyskytli lokálne reakcie v mieste vpichu (napr. erytém, pruritus) u 2 % pacientov dostávajúcich mepolizumab 100 mg v porovnaní s < 1 % u pacientov dostávajúcich placebo.

EGPA

V placebom kontrolovanej štúdii sa vyskytli lokálne reakcie v mieste vpichu (napr. bolesť, erytém, opuch) v miere 15 % u pacientov dostávajúcich mepolizumab 300 mg v porovnaní s 13 % u pacientov dostávajúcich placebo.

HES

V placebom kontrolovanej štúdii sa vyskytli lokálne reakcie v mieste vpichu (napr. pálenie, svrbenie) v miere 7 % pacientov dostávajúcich mepolizumab 300 mg v porovnaní so 4 % u pacientov dostávajúcich placebo.

Pediatrická populácia

Ťažká eozinofilná astma

Tridsaťsedem dospelých (12- až 17-ročných) bolo zaradených do štyroch placebom kontrolovaných štúdií (25 z nich bolo liečených intravenózne alebo subkutánne podávaným mepolizumabom) trvajúcich 24 až 52 týždňov. Tridsiatimšiestim pediatrickým pacientom (6- až 11-ročným) bol mepolizumab podávaný subkutánne v otvorenej štúdii počas 12 týždňov. Po prerušení liečby trvajúcim 8 týždňov bol 30 z týchto pacientov mepolizumab podávaný počas ďalších 52 týždňov. Bezpečnostný profil bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých. Nezistili sa žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

HES

Štyria dospelí vo veku 12 až 17 rokov boli zaradení do placebo kontrolovanej štúdie 200622, počas 32 týždňov jeden dospelý dostával 300 mg mepolizumabu a 3 dospelí dostávali placebo. Všetci 4 dospelí pokračovali v 20-týždňovej otvorenej predĺženej štúdii 205203 (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinickom skúšaní boli pacientom s eozinofilným ochorením intravenózne podané jednorazové dávky do 1 500 mg bez toho, že by spôsobili prejavy toxicity súvisiacej s dávkou.

Špecifická liečba predávkovania mepolizumabom nie je k dispozícii. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu s náležitým sledovaním.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta alebo odporúčaniami poskytnutými národným toxikologickým informačným centrom, pokiaľ sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, iné systémové lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, ATC kód: R03DX09.

Mechanizmus účinku

Mepolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1, kappa), ktorá s vysokou afinitou a špecifitou cielene pôsobí na ľudský interleukín-5 (IL-5). IL-5 je hlavný cytokín zodpovedný za rast a diferenciáciu, hromadenie, aktiváciu a prežívanie eozinofilov. Mepolizumab v nanomolárnej koncentrácii účinne inhibuje biologickú aktivitu IL-5 blokovaním väzby IL-5 na alfa reťazec receptorového komplexu pre IL-5 exprimovaný na bunkovom povrchu eozinofilov, a tým inhibuje signalizáciu IL-5, znižuje produkciu eozinofilov a skracuje ich prežívanie.

Farmakodynamické účinky

Ťažká eozinofilná astma

U pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou (dospelí/dospievajúci) sa po 100 mg dávke, podávanej subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 32 týždňov, počet eozinofilov v krvi znížil z geometrického priemeru počtu 290 buniek/ μ l pri zaradení do štúdie na 40 buniek/ μ l v 32. týždni ($n = 182$), čo predstavuje 84 % zníženie v porovnaní s placebo.

Takáto miera zníženia počtu eozinofilov v krvi sa udržala u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou ($n = 998$) liečených počas mediánu 2,8 roka (rozmedzie 4 týždne až 4,5 roka) v otvorených predĺžených štúdiách.

U detí vo veku 6 až 11 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou, ktorým bol mepolizumab podávaný subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 52 týždňov, sa počet eozinofilov v krvi znížil z geometrického priemeru počtu 306 buniek/ μ l pri zaradení do štúdie ($n = 16$) na 48 buniek/ μ l v 52. týždni ($n = 15$), po podávaní 40 mg dávky (pri telesnej hmotnosti < 40 kg), čo predstavuje 85 % zníženie v porovnaní s východiskovým počtom, a z geometrického priemeru počtu 331 buniek/ μ l pri zaradení do štúdie na 44 buniek/ μ l v 52. týždni ($n = 10$), po podávaní 100 mg dávky (pri telesnej hmotnosti ≥ 40 kg), čo predstavuje 87 % zníženie v porovnaní s východiskovým počtom. U dospelých, dospievajúcich a u detí sa takáto miera zníženia pozorovala v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby.

CRSwNP

U pacientov s CRSwNP sa po 100 mg dávke mepolizumabu podávanej subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 52 týždňov počet eozinofilov v krvi znížil z geometrického priemeru počtu 390 buniek/ μ l pri zaradení do štúdie ($n = 206$) na 60 buniek/ μ l v 52. týždni ($n = 126$), čo predstavuje 83 % zníženie geometrického priemeru v porovnaní s placebom. Takáto miera zníženia sa pozorovala v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby a udržala sa počas celého 52-týždňového obdobia liečby.

EGPA

U pacientov s EGPA sa po 300 mg dávke mepolizumabu podávanej subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 52 týždňov počet eozinofilov v krvi znížil z geometrického priemeru počtu 177 pri zaradení do štúdie ($n = 68$) na 38 buniek/ μ l v 52. týždni ($n = 64$). V porovnaní s placebom bolo pozorované zníženie geometrického priemeru o 83 % a takáto miera zníženia sa pozorovala v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby.

HES

U pacientov s HES (dospelých/dospievajúcich) sa po 300 mg dávke mepolizumabu podávanej subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 32 týždňov počet eozinofilov v krvi znižoval v priebehu 2 týždňov od začiatku liečby. V 32. týždni bol počet eozinofilov v krvi znížený z geometrického priemeru počtu 1 460 pri zaradení do štúdie ($n = 54$) na 70 buniek/ μ l ($n = 48$) a v porovnaní s placebom bolo pozorované zníženie geometrického priemeru o 92 %. Takáto miera zníženia sa udržala počas ďalších 20 týždňov u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe mepolizumabom v otvorenej predĺženej štúdií.

Imunogenicita

Ťažká eozinofilná astma, CRSwNP, EGPA a HES

U pacientov sa môžu po liečbe vytvoriť protilátky proti mepolizumabu, čo je v zhode s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami terapeutických proteínov a peptidov. V placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa u 15 z 260 (6 %) dospelých a dospievajúcich s ťažkou eozinofilnou astmou liečených subkutánne podávanou 100 mg dávkou, u 6 zo 196 (3 %) dospelých s CRSwNP liečených subkutánne podávanou dávkou 100 mg, u 1 zo 68 (< 2 %) dospelých s EGPA liečených subkutánne podávanou 300 mg dávkou mepolizumabu a u 1 z 53 (2 %) dospelých a dospievajúcich s HES liečených subkutánne podávanou 300 mg dávkou mepolizumabu zistili protilátky proti mepolizumabu po tom, ako im bola podaná aspoň jedna dávka mepolizumabu.

Profil imunogenicity mepolizumabu u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou ($n = 998$) liečených počas mediánu 2,8 roka (rozmedzie 4 týždne až 4,5 roka) alebo u pacientov s HES ($n = 102$) liečených počas 20 týždňov v otvorených predĺžených štúdiách bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval v placebom kontrolovaných štúdiách.

U 2 z 35 (6 %) detí vo veku 6 až 11 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou sa po subkutánnom podávaní buď 40 mg dávky (pri telesnej hmotnosti < 40 kg), alebo 100 mg dávky (pri telesnej hmotnosti ≥ 40 kg) zistili protilátky proti mepolizumabu po tom, ako im bola podaná aspoň jedna dávka mepolizumabu počas úvodnej krátkodobej fázy štúdie. U žiadnych detí sa nezistili protilátky proti mepolizumabu počas dlhodobej fázy štúdie.

Neutralizačné protilátky sa zistili u jedného dospelého pacienta s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou a u žiadneho z pacientov s CRSwNP, EGPA alebo HES. U väčšiny pacientov nemali protilátky proti mepolizumabu rozpoznateľný vplyv na farmakokinetiku a farmakodynamiku mepolizumabu a nepreukázala sa korelácia medzi titrami protilátok a zmenou hladiny eozinofilov v krvi.

Klinická účinnosť

Ťažká eozinofilná astma

Účinnosť mepolizumabu v liečbe cieľovej skupiny pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou sa hodnotila v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách s paralelným usporiadaním skupín, ktoré trvali 24 až 52 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších. Boli to pacienti, ktorých astma zostávala nekontrolovaná (aspoň dve závažné exacerbácie v predchádzajúcich 12 mesiacoch) počas súčasnej štandardnej liečby, ktorá zahŕňala prinajmenšom vysoké dávky inhalačných kortikosteroidov (ICS) s ďalšou udržiavacou liečbou alebo pacienti odkázaní na užívanie systémových kortikosteroidov. Ďalšia udržiavacia liečba zahŕňala dlhodobopôsobiace agonisty beta₂-adrenergných receptorov (LABA), modifikátory leukotriénov, dlhodobopôsobiace antagonisty muskarínových receptorov (LAMA), teofylín a perorálne kortikosteroidy (OCS).

Do dvoch štúdií zameraných na exacerbácie, MEA112997 a MEA115588, bolo zaradených celkovo 1 192 pacientov, 60 % z nich tvorili ženy, pričom priemerný vek pacientov bol 49 rokov (rozmedzie 12 - 82 rokov). Percentuálny podiel pacientov na udržiavacej liečbe OCS bol 31 % v prvej z uvedených štúdií a 24 % v druhej. Pacienti museli prekonať dve alebo viacej závažných exacerbácií astmy, vyžadujúcich liečbu perorálnymi alebo systémovými kortikosteroidmi v predchádzajúcich 12 mesiacoch, a pri zaradení do štúdie museli mať znížené pľúcne funkcie (hodnota FEV₁ pred podaním bronchodilatancia < 80 % referenčnej hodnoty u dospelých a < 90 % referenčnej hodnoty u dospievajúcich). Priemerný počet exacerbácií v prechádzajúcom roku bol 3,6 a priemerná hodnota FEV₁ pred podaním bronchodilatancia bola 60 % referenčnej hodnoty. Počas týchto štúdií pacienti pokračovali v užívaní už nasadených liekov proti astme.

Do štúdie MEA115575 overujúcej možnosť zníženia dávok perorálnych kortikosteroidov (tzv. kortikosteroidy šetriaci efekt) bolo zaradených celkovo 135 pacientov (55 % z nich tvorili ženy; priemerný vek pacientov bol 50 rokov), ktorí boli denne liečení OCS (5 - 35 mg denne) a vysokými dávkami ICS s ďalším liekom na udržiavaciu liečbu.

Štúdia MEA112997 (DREAM) stanovujúca optimálnu účinnú dávku

V štúdií MEA112997, ktorá bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia s paralelným usporiadaním skupín, ktorá trvala 52 týždňov u 616 pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou, liečba mepolizumabom v porovnaní s placebom významne znížila výskyt klinicky závažných exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov a/alebo hospitalizáciu a/alebo návštevu pohotovosti), keď sa podával intravenózne v dávkach 75 mg, 250 mg alebo 750 mg (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Frekvencia výskytu klinicky závažných exacerbácií v 52. týždni v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent to treat, ITT)

	Intravenózne podávaný mepolizumab			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Výskyt exacerbácií/rok	1,24	1,46	1,15	2,40
Percentuálne zníženie	48 %	39 %	52 %	
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Štúdia MEA115588 (MENZA) zameraná na zníženie výskytu exacerbácií

Štúdia MEA115588 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, multicentrická štúdia s paralelným usporiadaním skupín, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť mepolizumabu ako prídavnej liečby u 576 pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou, definovanou počtom eozinofilov v periférnej krvi vyšším alebo rovným 150 bunkám/ μ l pri začatí liečby v štúdiu alebo vyšším alebo rovným 300 bunkám/ μ l v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov.

Pacientom bol podávaný mepolizumab v dávke 100 mg subkutánne, mepolizumab v dávke 75 mg intravenózne alebo placebo jedenkrát za 4 týždne počas 32 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola frekvencia výskytu klinicky závažných exacerbácií astmy. Zníženie frekvencie ich výskytu v oboch liečebných skupinách s mepolizumabom v porovnaní s placebo bolo štatisticky významné ($p < 0,001$). V tabuľke 2 sú uvedené výsledky primárneho a sekundárnych cieľových ukazovateľov u pacientov, ktorým bol subkutánne podávaný buď mepolizumab, alebo placebo.

Tabuľka 2: Výsledky primárneho a sekundárnych cieľových ukazovateľov v 32. týždni v populácii všetkých randomizovaných pacientov (MEA115588)

	Mepolizumab (100 mg s.c.) N = 194	Placebo N = 191
Primárny cieľový ukazovateľ		
Frekvencia výskytu klinicky závažných exacerbácií		
Výskyt exacerbácií za rok	0,83	1,74
Percentuálne zníženie	53 %	-
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,47 (0,35; 0,64)	
p-hodnota	< 0,001	
Sekundárne cieľové ukazovatele		
Frekvencia výskytu exacerbácií vyžadujúcich hospitalizácie/návštevy pohotovosti		
Výskyt exacerbácií za rok	0,08	0,20
Percentuálne zníženie	61 %	-
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,39 (0,18; 0,83)	
p-hodnota	0,015	
Frekvencia výskytu exacerbácií vyžadujúcich hospitalizáciu		
Výskyt exacerbácií za rok	0,03	0,10
Percentuálne zníženie	69 %	-
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,31 (0,11; 0,91)	
p-hodnota	0,034	

	Mepolizumab (100 mg s.c.) N = 194	Placebo N = 191
Hodnota FEV₁ (ml) pred podaním bronchodilatancia v 32. týždni		
Východisková hodnota (štandardná odchýlka [standard deviation, SD])	1 730 (659)	1 860 (631)
Priemerná zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou (štandardná chyba [standard error, SE])	183 (31)	86 (31)
Rozdiel (mepolizumab vs. placebo)	98	
95 % IS	(11; 184)	
p-hodnota	0,028	
Dotazník SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) v 32. týždni		
Východiskové skóre (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Priemerná zmena v porovnaní s východiskovým skóre (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Rozdiel (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95 % IS	(-10,2; -3,8)	
p-hodnota	< 0,001	

Zníženie výskytu exacerbácií podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi

V tabuľke 3 sú uvedené výsledky kombinovanej analýzy dvoch štúdií zameraných na exacerbácie (MEA112997 a MEA115588) podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi. Výskyt exacerbácií v skupine s placebom sa zvyšoval so zvyšujúcim sa východiskovým počtom eozinofilov v krvi. Zníženie výskytu exacerbácií pri liečbe mepolizumabom bolo väčšie u pacientov s vyšším počtom eozinofilov v krvi.

Tabuľka 3: Kombinovaná analýza výskytu klinicky závažných exacerbácií podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N = 538	Placebo N = 346
MEA112997 + MEA115588		
< 150 buniek/μl		
n	123	66
Výskyt exacerbácií za rok	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 až < 300 buniek/μl		
n	139	86
Výskyt exacerbácií za rok	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 až < 500 buniek/μl		
n	109	76
Výskyt exacerbácií za rok	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥ 500 buniek/μl		
n	162	116
Výskyt exacerbácií za rok	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Štúdia MEA115575 (SIRIUS) overujúca možnosť zníženia dávok perorálnych kortikosteroidov

Štúdia MEA115575 hodnotila vplyv mepolizumabu v dávke 100 mg subkutánne na zníženie potreby perorálnych kortikosteroidov (OCS) užívaných na udržiavaciu liečbu pri zachovaní kontroly astmy u osôb s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou. Pacienti mali počet eozinofilov v periférnej krvi ≥ 150 buniek/μl pri zaradení do štúdie alebo mali počet eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/μl v priebehu 12 mesiacov pred skríningom. Pacientom sa podával buď mepolizumab, alebo placebo jedenkrát za 4 týždne počas obdobia liečby. Počas tejto štúdie pacienti pokračovali v užívaní nasadených liekov na astmu s výnimkou dávky OCS, ktorá im bola znížená každé 4 týždne počas fázy znižovania dávky OCS (4. - 20. týždeň), pokiaľ bola zachovaná kontrola astmy.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 135 pacientov: priemerný vek bol 50 rokov, 55 % pacientov tvorili ženy a 48 % pacientov bolo liečených perorálnymi kortikosteroidmi aspoň 5 rokov. Priemerná dávka ekvivalentu prednizónu užívaná pri zaradení do štúdie bola približne 13 mg denne.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo percentuálne zníženie dennej dávky OCS (20. - 24. týždeň) za súčasného udržania kontroly astmy podľa definovaných kategórií znižovania dávky (pozri tabuľku 4). Vopred definované kategórie zahŕňali percentuálne zníženia pohybujúce sa od 90 % až 100 % zníženia po žiadne zníženie dávky prednizónu od skončenia fázy optimalizácie dávky. Rozdiel zistený pri porovnaní mepolizumabu a placeba bol štatisticky významný ($p = 0,008$).

Tabuľka 4: Výsledky primárneho a sekundárnych cieľových ukazovateľov v MEA115575

	ITT populácia	
	Mepolizumab 100 mg (subkutánne) N = 69	Placebo N = 66
Primárny cieľový ukazovateľ		
Percentuálne zníženie dávky OCS v porovnaní s dávkou OCS užívanou pri zaradení do štúdie (20. - 24. týždeň)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Bez zníženia dávky OCS/ nedostatočná kontrola astmy/predčasné ukončenie liečby	25 (36 %)	37 (56 %)
Pomer šancí (Odds ratio) (95 % IS)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-hodnota	0,008	
Sekundárne cieľové ukazovatele (20. - 24. týždeň)		
Zníženie dennej dávky OCS na 0 mg/deň	10 (14 %)	5 (8 %)
Pomer šancí (Odds ratio) (95 % IS)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-hodnota	0,414	
Zníženie dennej dávky OCS na ≤ 5 mg/deň	37 (54 %)	21 (32 %)
Pomer šancí (Odds ratio) (95 % IS)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-hodnota	0,025	
Medián % zníženia dennej dávky v porovnaní s dávkou OCS užívanou pri zaradení do štúdie (95 % IS)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medián rozdielu (95 % IS)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-hodnota	0,007	

Otvorené predĺžené štúdie u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) a 201312 (COSMEX)

Profil dlhodobej účinnosti mepolizumabu u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou (n = 998) liečených počas mediánu 2,8 roka (rozmedzie 4 týždne až 4,5 roka) v otvorených predĺžených štúdiách MEA115666, MEA115661 a 201312 sa vo všeobecnosti zhodoval s tým, ktorý sa pozoroval v 3 placebom kontrolovaných štúdiách.

Chronická rinosinuitída s nazálnymi polypmi (CRSwNP)

Štúdia 205687 (SYNAPSE) bola 52-týždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila 407 pacientov vo veku 18 rokov a starších s CRSwNP. Pacienti zaradení do štúdie museli mať skóre príznakov nazálnej obštrukcie VAS (vizuálnej analógovej stupnice) > 5 z maximálneho skóre 10, celkové skóre príznakov VAS > 7 z maximálneho skóre 10 a endoskopické skóre bilaterálnych NP ≥ 5 z maximálneho skóre 8 (s minimálnym skóre 2 v každej nosovej dutine). Pacienti museli tiež mať v anamnéze aspoň jeden predošlý chirurgický zákrok pre nazálne polypy v predchádzajúcich 10 rokoch.

Kľúčové východiskové charakteristiky zahŕňali priemer celkového endoskopického skóre NP (SD) 5,5 (1,29), priemer skóre nazálnej obštrukcie VAS (SD) 9,0 (0,83), priemer celkového skóre VAS príznakov (SD) 9,1 (0,74), priemer skóre straty čuchu VAS (SD) 9,7 (0,72) a priemer sino-nazálneho záverečného testu (Sino-Nasal Outcome Test, SNOT-22) (SD) 64,1 (18,32). Geometrický priemer počtu eozinofilov bol 390 buniek/ μ l (95 % IS: 360;420). Navyše 27 % pacientov malo kyselinou acetylsalicylovou exacerbované respiračné ochorenie (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) s 48 % pacientov malo najmenej 1 cyklus liečby OCS na CRSwNP v predchádzajúcich 12 mesiacoch.

Pacienti dostávali dávku 100 mg mepolizumabu alebo placebo, podávanú subkutánne jedenkrát za 4 týždne navyše k základnej intranazálnej liečbe kortikosteroidmi.

Spoločnými primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli zmena celkového endoskopického skóre NP v 52. týždni oproti východiskovým hodnotám a zmena priemerného skóre nazálnej obštrukcie VAS oproti východiskovým hodnotám v 49.-52. týždni. Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého chirurgického zákroku pre NP do 52. týždňa (chirurgický zákrok bol definovaný ako akýkoľvek postup zahŕňajúci použitie nástrojov, ktorého výsledkom je rez a odstránenie tkaniva [napr. polypektómia] v nosovej dutine). Pacienti, ktorí dostávali mepolizumab, mali v porovnaní s placebo významne výraznejšie zlepšenie (pokles) v celkovom endoskopickom skóre NP v 52. týždni a v skóre nazálnej obštrukcie VAS v 49.-52. týždni a všetky sekundárne cieľové ukazovatele boli štatisticky významné v prospech mepolizumabu (pozri tabuľku 5 a obrázok 1).

Tabuľka 5: Súhrn výsledkov primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov (v populácii všetkých randomizovaných pacientov)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Spoločný primárny cieľový ukazovateľ		
Celkové endoskopické skóre v 52. týždni ^a		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	0,0	-1,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥ 1-bodové zlepšenie, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2-bodové zlepšenie, n (%)	26 (13)	74 (36)
Skóre nazálnej obštrukcie VAS (49. až 52. týždeň) ^a		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	-0,82	-4,41
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
> 1-bodové zlepšenie, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3-bodové zlepšenie, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ		
Čas do prvého chirurgického zákroku pre nazálne polypy		
Osoby podstupujúce chirurgický zákrok	46 (23)	18 (9)
Pomer rizika (mepolizumab/placebo) (95 % IS) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-hodnota ^e		0,003
Iné sekundárne cieľové ukazovatele		
Celkové skóre VAS (49.-52. týždeň) ^a		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	-0,90	-4,48
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5-bodové zlepšenie (%) ^f	40	64

SNOT-22 celkové skóre v 52. týždni^{a, g}		
n	198	205
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	-14,0	-30,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥ 28-bodové zlepšenie (%) ^f	32	54
Pacienti vyžadujúci systémové kortikosteroidy na nazálne polypy do 52. týždňa		
Počet pacientov s ≥ 1 cyklom liečby	74 (37)	52 (25)
Pomer šancí oproti placebo (95 % IS) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-hodnota ^h		0,020
Kombinované skóre VAS – nazálne príznaky (49.-52. týždeň)^{a, i}		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	-0,89	-3,96
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2-bodové zlepšenie (%) ^f	40	66
Skóre straty čuchu VAS (49.-52. týždeň)^a		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	0,00	-0,53
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3-bodové zlepšenie (%) ^f	19	36

^a Pacientom s nazálnym chirurgickým zákrokom/sinuplastikou pred prehliadkou bolo priradené ich najhoršie pozorované skóre pred nazálnym chirurgickým zákrokom/sinuplastikou. Tím, ktorí odstúpili od štúdie bez nazálneho chirurgického zákroku/sinuplastiky, bolo priradené ich najhoršie pozorované skóre pred vyradením zo štúdie.

^b Na základe Wilcoxonovho rank-sum testu.

^c Kvantil regresie s kovariantmi liečebnej skupiny, geografickej oblasti, východiskového skóre a log(e) východiskového počtu eozinofilov v krvi.

^d V tomto hodnotení bolo ako významná zmena stanovené trojbodové zlepšenie nazálnej obštrukcie VAS u individuálneho pacienta.

^e Odhad podľa Coxovho modelu proporcionálnych rizík s kovariantmi liečebnej skupiny, geografickej oblasti, východiskového celkového endoskopického skóre (zisteného centrálnne), východiskovej nazálnej obštrukcie VAS, log(e) východiskového počtu eozinofilov v krvi a počtu predošlých chirurgických zákrokov (1, 2, > 2 podľa poradia).

^f V tomto hodnotení bola hranica zlepšenia stanovená ako významná zmena u individuálneho pacienta.

^g Zlepšenie pozorované vo všetkých 6 oblastiach príznakov a vplyvu spojených s CRSwNP.

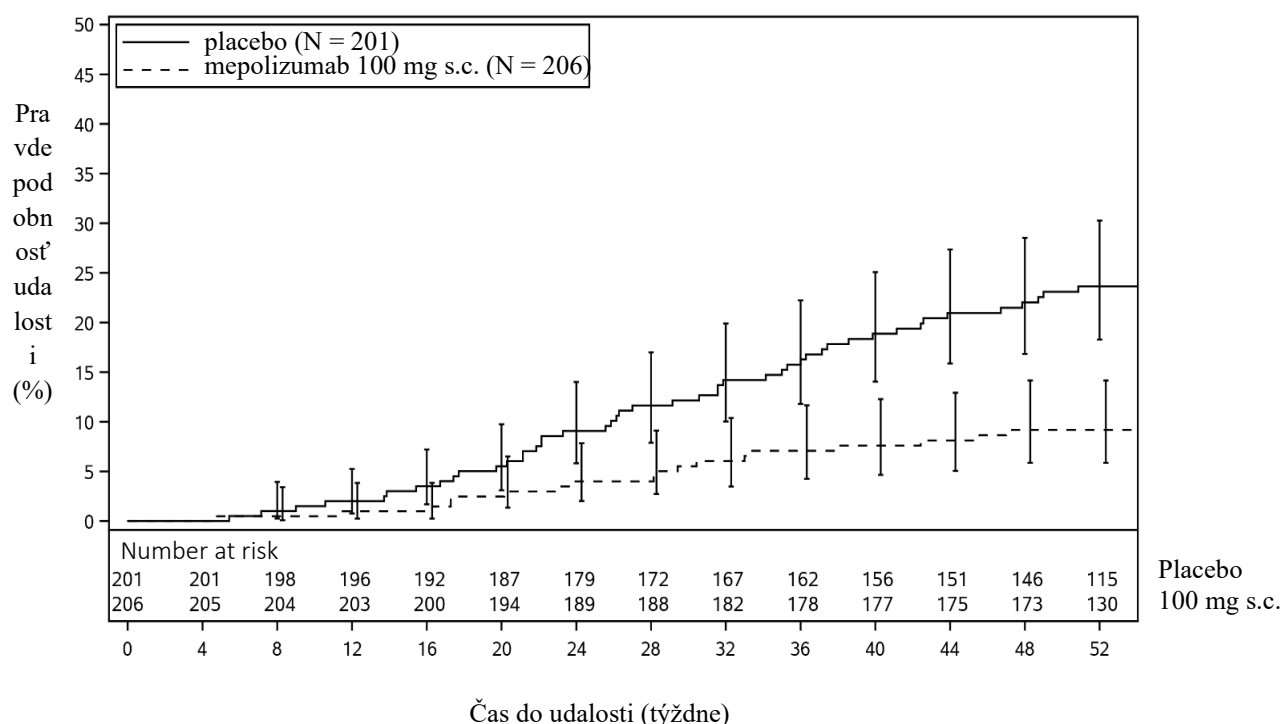
^h Analýza pomocou logistického regresného modelu s kovariantmi liečebnej skupiny, geografickej oblasti, počtu liečebných cyklov OCS na NP v predchádzajúcich 12 mesiacoch (0, 1, > 1 podľa poradia), východiskového celkového endoskopického skóre nazálnych polypov (zisteného centrálnne), východiskovej nazálnej obštrukcie VAS a log(e) východiskového počtu eozinofilov v krvi.

ⁱ Kombinované skóre nazálnej obštrukcie VAS, exsudácie z nosa, zahlienenia v hrdle a straty čuchu.

Čas do prvého chirurgického zákroku pre NP

Počas 52-týždňového liečebného obdobia mali pacienti v skupine s mepolizumabom nižšiu pravdepodobnosť podstúpenia chirurgického zákroku pre NP ako pacienti v skupine s placebom. Riziko chirurgického zákroku počas liečebného obdobia bolo významne nižšie o 57 % u pacientov liečených mepolizumabom v porovnaní s placebom (pomer rizika: 0,43; 95 % IS 0,25; 0,76; p = 0,003).

Obrázok 1: Kaplanova Meierova krivka času do prvého chirurgického zákroku pre nazálne polypy



Post-hoc analýza podielu pacientov s chirurgickým zákrokom ukázala 61 % zníženie šance na chirurgický zákrok oproti placebo (OR: 0,39; 95% IS: 0,21; 0,72; $p = 0,003$).

Pacienti s CRSwNP s komorbidnou astmou

U 289 (71 %) pacientov s komorbidnou astmou vopred špecifikované analýzy ukázali zlepšenie v spoločných primárnych cieľových ukazovateľoch konzistentné s tými, ktoré sa pozorovali v celkovej populácii u pacientov, ktorí dostávali mepolizumab 100 mg v porovnaní s placebom. Okrem toho bolo u týchto pacientov, ktorým bol podávaný mepolizumab 100 mg, pomocou dotazníka o kontrole astmy (the Asthma Control Questionnaire, ACQ 5), pozorované výraznejšie zlepšenie v kontrole astmy v porovnaní s placebom v 52. týždni oproti východiskovému stavu (medián zmeny [Q1, Q3] -0,80 [-2,20; 0,00] a 0,00 [-1,10; 0,20], v uvedenom poradí).

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (EGPA)

MEA115921 bola 52-týždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila 136 dospelých pacientov s EGPA, ktorí mali relapsujúce alebo refraktérne ochorenie v anamnéze a ktorí dostávali stabilnú perorálnu liečbu kortikosteroidmi (OCS; $\geq 7,5$ až ≤ 50 mg/deň prednizolónu/prednizónu) so stabilnou imunosupresívnou liečbou alebo bez nej (okrem cyklofosfamidu). Ďalšia základná štandardná liečebná starostlivosť bola počas štúdie dovolená. Päťdesiattri percent ($n = 72$) dostávalo súbežne aj stabilnú imunosupresívnu liečbu. Pacienti s EGPA ohrozujúcou orgány alebo život ohrozujúcou EGPA boli vylúčení zo štúdie MEA115921. Pacienti dostávali buď dávku 300 mg mepolizumabu, alebo placebo, podávanú subkutánne jedenkrát za 4 týždne navyše k ich základnej liečbe prednizolónom/prednizónom s imunosupresívnou liečbou alebo bez nej. Dávka OCS bola postupne znižovaná podľa uváženia skúšajúceho.

Remisia

Spoločné primárne cieľové ukazovatele boli celková indukcia remisie definovaná ako Birminghamovo skóre aktivity vaskulitídy (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) = 0 a dávka

prednizolónu/prednizónu ≤ 4 mg/deň a pomer pacientov v remisii v oboch 36. aj 48. týždni liečby. BVAS = 0 predstavuje stav bez aktívnej vaskulitídy.

V porovnaní s placebom, pacienti dostávajúci mepolizumab 300 mg dosiahli významne vyššie kumulatívne trvanie remisie. Navyše, v porovnaní s placebom, významne vyšší pomer pacientov dostávajúcich mepolizumab 300 mg dosiahol remisiu v oboch 36. aj 48. týždni (tabuľka 6).

Pre oba spoločné primárne cieľové ukazovatele v porovnaní s placebom bol priaznivý účinok pozorovaný po liečbe mepolizumabom v dávke 300 mg prítomný bez ohľadu na to, či pacient dostával okrem základnej liečby kortikosteroidom imunosupresívnu liečbu.

Použitím definície remisie pre účely sekundárneho cieľového ukazovateľa BVAS = 0 a prednizolón/prednizón $\leq 7,5$ mg/deň pacienti dostávajúci mepolizumab 300 mg tiež dosiahli významne vyššie kumulatívne trvanie remisie ($p < 0,001$) a vyšší pomer pacientov bol v remisii v oboch 36. aj 48. týždni ($p < 0,001$) v porovnaní s placebom.

Tabuľka 6: Analýza spoločných primárnych cieľových ukazovateľov

	Počet (%) pacientov	
	Placebo N = 68	Mepolizumab 300 mg N = 68
Kumulatívne trvanie remisie viac ako 52 týždňov		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 až < 12 týždňov	8 (12)	8 (12)
12 až < 24 týždňov	3 (4)	9 (13)
24 až < 36 týždňov	0	10 (15)
≥ 36 týždňov	2 (3)	9 (13)
Pomer šancí (mepolizumab/placebo)		5,91
95 % IS	---	2,68; 13,03
p-value	---	< 0,001
Pacienti v remisii v 36. a 48. týždni	2 (3)	22 (32)
Pomer šancí (mepolizumab/placebo)		16,74
95 % IS	---	3,61; 77,56
p-hodnota	---	< 0,001

Pomer šancí > 1 v prospech mepolizumabu. Remisia: BVAS = 0 a dávka OCS ≤ 4 mg/deň.

Relaps

V porovnaní s placebom bol čas do prvého relapsu významne dlhší u pacientov dostávajúcich mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). Navyše pacienti dostávajúci mepolizumab mali 50 % zníženie ročnej miery relapsov v porovnaní s placebom: 1,14 vs 2,27 v uvedenom poradí.

Zníženie dávok perorálnych kortikosteroidov

Pacienti liečení mepolizumabom mali významne nižší denný priemer OCS počas 48. - 52. týždňa v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Počas 48. až 52. týždňa dosiahlo 59 % pacientov liečených mepolizumabom priemernú dennú dávku OCS $\leq 7,5$ mg a 44 % dávku ≤ 4 mg, v porovnaní s 33 % a 7 % v skupine s placebom. 18 % pacientov v skupine s mepolizumabom bolo schopných postupne úplne vysadiť OCS v porovnaní s 3 % v skupine s placebom.

Dotazník o kontrole astmy – 6 (Asthma Control Questionnaire – 6, ACQ – 6)

Pacienti liečení mepolizumabom mali významné zlepšenia v priemernom skóre ACQ 6 počas týždňov 49 – 52 v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Hypereozinofilný syndróm (HES)

Štúdia 200622 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, 32-týždňová štúdia, ktorá hodnotila 108 pacientov ≥ 12 rokov s HES. Pacienti dostávali ako doplnkovú terapiu k liečbe HES buď dávku 300 mg mepolizumabu, alebo placebo, podávané subkutánne jedenkrát za 4 týždne. V štúdiu 200622 HES liečba zahŕňala OCS, imunosupresívnu, cytotoxickú liečbu alebo iné symptomatické liečby v súvislosti s HES, ako napríklad omeprazol, a ďalšie.

U pacientov zaradených do štúdie sa vyskytli najmenej dve vzplanutia HES v predchádzajúcich 12 mesiacoch a mali počas skríningu počet eozinofilov v krvi $\geq 1\,000$ buniek/ μ l. Pacienti s pozitívitou kinázy FIP1L1-PDGFR α boli vylúčení zo štúdie.

Primárny cieľový ukazovateľ štúdie 200622 bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie HES v priebehu 32-týždňového liečebného obdobia. Vzplanutie HES bolo definované ako zhoršenie klinických prejavov a príznakov HES, ktoré viedli k potrebe zvýšiť OCS alebo zvýšiť/pridať cytotoxickú alebo imunosupresívnu liečbu HES, alebo dostať zaslepený aktívny OCS kvôli zvýšeným eozinofilom v krvi (vo ≥ 2 prípadoch).

Primárna analýza porovnávala pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie HES alebo boli vyradení zo štúdie v liečebných skupinách s mepolizumabom a placebom. Počas 32-týždňového liečebného obdobia sa u o 50 % menej pacientov vyskytlo vzplanutie HES alebo vyradenie zo štúdie, ak boli liečení 300 mg mepolizumabu v porovnaní s placebom, 28 % oproti 56 % v uvedenom poradí (OR 0,28; 95 % IS: 0,12; 0,64) (pozri tabuľku 7).

Sekundárne cieľové ukazovatele boli čas do prvého vzplanutia HES, podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie HES v priebehu 20. až 32. týždňa, miera vzplanutí HES a zmena v závažnosti únavy oproti východiskovému stavu. Všetky sekundárne cieľové ukazovatele boli štatisticky významné a podporili primárny cieľový ukazovateľ (pozri obrázok 2 a tabuľku 8).

Tabuľka 7: Výsledky primárneho cieľového ukazovateľa/analýzy v populácii všetkých randomizovaných pacientov (štúdia 200622)

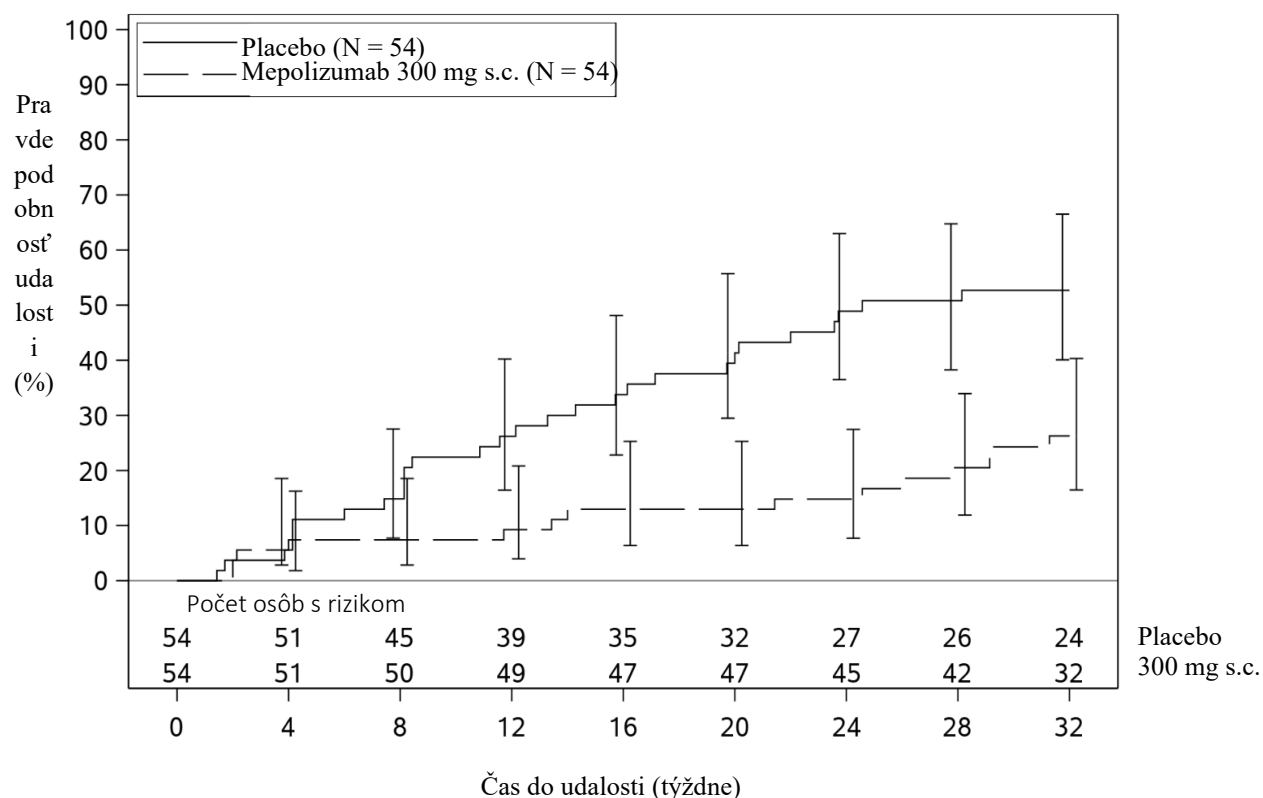
	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie HES		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES alebo pacienti, ktorí boli vyradení zo štúdie (%)	15 (28)	30 (56)
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienti bez vzplanutia HES, ktorí boli vyradení (%)	1 (2)	2 (4)
Pomer šancí (95 % IS)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-hodnota	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Čas do prvého vzplanutia

Pacienti, ktorí dostávali 300 mg mepolizumabu, mali významne predĺžený čas do prvého vzplanutia HES v porovnaní s placebom. Riziko prvého vzplanutia HES počas liečebného obdobia bolo o 66 % nižšie u pacientov liečených mepolizumabom v porovnaní s placebom (miera rizika: 0,34; 95 % IS 0,18; 0,67; $p = 0,002$).

Obrázok 2: Kaplanova Meierova krivka času do prvého vzplanutia HES



Tabuľka 8: Výsledky ďalších sekundárnych cieľových ukazovateľov v populácii všetkých randomizovaných pacientov (štúdia 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Vzplanutia HES počas 20. až 32. týždňa vrátane		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES alebo pacienti, ktorí boli vyradení zo štúdie (%)	9 (17)	19 (35)
Pomer šancí (95 % IS)	0,33 (0,13; 0,85)	
CMH p-hodnota	0,02	
Miera vzplanutí HES		
Odhadovaný priemerný výskyt za rok	0,50	1,46
Pomer výskytu (95 % IS) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-hodnota na základe Wilcoxonovho rank-sum testu	0,002	
Zmena závažnosti únavy oproti východiskovému stavu podľa stupnice na meranie únavy (Brief Fatigue Inventory, BFI) bod 3 (najhorší stupeň únavy počas predošlých 24 hodín) v 32. týždni ^b		
Medián zmeny podľa BFI bod 3	-0,66	0,32
Porovnanie (mepolizumab vs. placebo) p-hodnota na základe Wilcoxonovho rank-sum testu	0,036	

^a pomer výskytu < 1 v prospech mepolizumabu.

^b u pacientov s chýbajúcimi údajmi bola použitá najhoršia zaznamenaná hodnota. Stupnica BFI bod 3: 0 = žiadna únava až 10 = maximálna únava, akú si dokážete predstaviť
CMH =Cochran-Mantel-Haenszel test

Otvorené predĺženie (Open-label extension, OLE)

Štúdia 205203 bola 20-týždňové otvorené predĺženie štúdie 200622. Liečbu HES bolo možné upraviť podľa miestnej štandardnej starostlivosti pri zachovaní liečby mepolizumabom v dávke 300 mg začínajúcej v 4. týždni. V tejto štúdii bol účinok liečby mepolizumabom na zníženie vzplanutí HES hlásených počas štúdie 200622 zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe mepolizumabom v štúdii 205203, v ktorej sa u 94 % (47/50) pacientov nevyskytlo žiadne vzplanutie. 72 pacientov vyžadovalo OCS počas 0. až 4. týždňa OLE, 28 % pacientov dosiahlo priemerné zníženie dennej dávky OCS ≥ 50 % počas 16. až 20. týždňa.

Pediatrická populácia

Ťažká refraktérna eozinofilná astma

V štúdii MEA115588 a v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii 200862 bolo 34 dospievajúcich (12- až 17-ročných). U týchto 34 osôb bolo 12 osobám podávané placebo, 9 osobám bol mepolizumab podávaný intravenózne v dávke 75 mg a 13 osobám bol podávaný subkutánne v dávke 100 mg. V kombinovanej analýze týchto štúdií sa u dospievajúcich, ktorí boli liečení mepolizumabom, v porovnaní s tými, ktorým bolo podávané placebo, pozorovalo 40 % zníženie výskytu klinicky závažných exacerbácií (pomer výskytu (rate ratio) 0,60; 95 % IS: 0,17; 2,10).

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (EGPA)

Nie sú dostupné klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

HES

Štyria dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov) boli zaradení do štúdie 200622; jeden dospievajúci dostával mepolizumab 300 mg a 3 dospievajúci dostávali placebo počas 32 týždňov. U jedného dospievajúceho liečeného mepolizumabom sa v 32-týždňovej štúdii 200622 nevyskytlo žiadne vzplanutie HES. Všetci 4 dospievajúci, ktorí ukončili štúdiu 200622, pokračovali v 20-týždňovej otvorenej predĺženej štúdii 205203, v ktorej sa u jedného zo 4 dospievajúcich vyskytlo vzplanutie HES.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánnom podávaní pacientom s astmou a CRSwNP vykazoval mepolizumab približne dávkovo úmernú farmakokinetiku v rozmedzí dávok od 12,5 mg do 250 mg. Subkutánne podaný mepolizumab v dávke 300 mg mal približne trojnásobnú systémovú expozíciu ako mepolizumab v dávke 100 mg. Po podaní jednorazovej 100 mg subkutánnej dávky zdravým osobám bola systémová expozícia mepolizumabu medzi liekovými formami porovnateľná.

Absorpcia

Po subkutánnom podávaní zdravým osobám alebo pacientom s astmou sa mepolizumab absorboval pomaly, s mediánom času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}), pohybujúcim sa od 4 do 8 dní.

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky do brucha, stehna alebo ramena zdravých osôb bola absolútna biologická dostupnosť mepolizumabu 64 %, 71 % a 75 %, v uvedenom poradí. U pacientov s astmou sa absolútna biologická dostupnosť mepolizumabu podaného subkutánne do ramena pohybovala v rozmedzí od 74 do 80 %. Po opakovanom subkutánnom podávaní dávky jedenkrát za 4 týždne dochádza približne k dvojnásobnej kumulácii mepolizumabu v rovnovážnom stave.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní jednorazovej dávky pacientom s astmou sa mepolizumab distribuuje s priemerným distribučným objemom 55 až 85 ml/kg.

Biotransformácia

Mepolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 degradovaná proteolytickými enzýmami, ktoré sa v tele vyskytujú v hojnej miere a ich výskyt sa neobmedzuje na tkanivo pečene.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní jednorazovej dávky pacientom s astmou sa priemerný systémový klírens (CL) pohyboval v rozmedzí od 1,9 do 3,3 ml/deň/kg, s priemerným terminálnym polčasom približne 20 dní. Po subkutánnom podaní mepolizumabu sa priemerný terminálny polčas ($t_{1/2}$) pohyboval v rozmedzí od 16 do 22 dní. V populačnej farmakokinetickej analýze bol odhadovaný systémový klírens mepolizumabu 3,1 ml/deň/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje získané u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) naprieč všetkými klinickými štúdiami (N = 90). V populačnej farmakokinetickej analýze sa však nepreukázal vplyv veku na farmakokinetiku mepolizumabu pri vekovom rozmedzí 12 až 82 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mepolizumabu. Na základe populačných farmakokinetických analýz nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s hodnotami klírensu kreatinínu medzi 50 - 80 ml/min. K dispozícii je obmedzené množstvo údajov získaných u pacientov s hodnotami klírensu kreatinínu < 50 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku mepolizumabu. Keďže mepolizumab je degradovaný hojne sa vyskytujúcimi proteolytickými enzýmami, ktorých výskyt sa neobmedzuje na tkanivo pečene, zmeny funkcie pečene pravdepodobne nemajú vplyv na elimináciu mepolizumabu.

Pediatrická populácia

Ťažká eozinofilná astma a HES

K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje získané v pediatrickej populácii (59 pacientov s eozinofilnou ezofagitídou, 55 pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou a 1 pacient s HES). Farmakokinetika intravenózne podávaného mepolizumabu sa hodnotila pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy v pediatrickej štúdii vykonanej u pacientov vo veku 2 - 17 rokov s eozinofilnou ezofagitídou. Farmakokinetiku v pediatrickej populácii bolo možné z veľkej miery odvodiť od farmakokinetiky u dospelých, po zohľadnení telesnej hmotnosti. Farmakokinetika mepolizumabu u dospievajúcich pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou alebo HES zahrnutých v štúdiách fázy 3 sa zhodovala s tou, ktorá sa zistila u dospelých (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika v pediatrickej populácii po subkutánnom podávaní u pacientov vo veku 6 až 11 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou sa skúmala v otvorenej, nekontrolovanej štúdii trvajúcej 12 týždňov. Farmakokinetika v pediatrickej populácii sa vo

všeobecnosti zhodovala s tou, ktorá sa zistila u dospelých a dospievajúcich, po zohľadnení telesnej hmotnosti a biologickej dostupnosti. Absolútna biologická dostupnosť po subkutánnom podaní je zrejme úplná v porovnaní so 76 % absolútnou biologickou dostupnosťou pozorovanou u dospelých a dospievajúcich. Expozícia po subkutánnom podávaní buď 40 mg dávky (pri telesnej hmotnosti < 40 kg), alebo 100 mg dávky (pri telesnej hmotnosti ≥ 40 kg) bola 1,32-násobne a 1,97-násobne vyššia ako expozícia pozorovaná u dospelých pri 100 mg dávke.

Na základe farmakokinetického (FK) modelovania a simulácie, ktoré skúmali dávkovací režim so 40 mg dávkou podávanou subkutánne jedenkrát za 4 týždne u 6- až 11-ročných detí s telesnou hmotnosťou v širokom rozmedzí od 15 do 70 kg, sa predpokladá, že expozícia dosiahnutá pri tomto dávkovacom režime sa udrží na hodnote v priemere do 38 % vyššej ako je expozícia dosiahnutá u dospelých pri 100 mg dávke. Tento dávkovací režim sa považuje za prijateľný vzhľadom na široký terapeutický index mepolizumabu.

EGPA

Farmakokinetika mepolizumabu u detí (vo veku 6 až 17 rokov) s EGPA bola stanovená pomocou modelovania a simulácie na základe farmakokinetiky u iných eozinofilných ochorení a predpokladá sa, že bude zhodná s farmakokinetikou sledovanou u detí s ťažkou eozinofilnou astmou. Na základe odporúčaného dávkovania u detí vo veku 6 až 11 rokov v širokom hmotnostnom rozmedzí 15 – 70 kg sa predpokladá, že expozícia zostane na priemerne do 26 % expozície u dospelých s dávkou 300 mg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže mepolizumab je monoklonálna protilátka, neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity ani karcinogenity.

Toxikologické a/alebo farmakologické štúdie na zvieratách

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti alebo štúdií toxicity po opakovanom podávaní opiciam, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Intravenózne a subkutánne podávanie opiciam sa spájalo so znížením počtu eozinofilov v periférnej krvi a v pľúcach, pričom sa nezistili žiadne toxikologické nálezy.

Predpokladá sa, že eozinofily sú zapojené do reakcií imunitného systému na niektoré parazitárne infekcie. Štúdie vykonané na myšiach, ktoré boli liečené protilátkami proti IL-5 alebo ktoré mali geneticky podmienený deficit IL-5 alebo eozinofilov, nepreukázali zhoršenú schopnosť zbaviť sa parazitárnych infekcií. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Fertilita

V štúdiu fertility a celkovej reprodukčnej toxicity na myšiach, vykonanej s analogickou protilátkou, ktorá inhibuje IL-5 u myší, sa nepozorovalo narušenie fertility. Táto štúdia nezahŕňala hodnotenie vplyvu na vrh alebo funkčnosť potomkov.

Gravidita

U opíc nemal mepolizumab žiadny vplyv na graviditu alebo na embryonálny/fetálny a postnatálny vývoj (vrátane imunitnej funkcie) potomkov. Skúšky overujúce malformácie vnútorných orgánov alebo kostry sa nevykonali. Údaje získané u opíc rodu *Cynomolgus* preukazujú, že mepolizumab prechádza placentou. Koncentrácie mepolizumabu boli približne 1,2- až 2,4-násobne vyššie u mláďat ako u matiek počas niekoľkých mesiacov po pôrode a neovplyvnili imunitný systém mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
polysorbát 80
edetán disodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

V prípade potreby sa naplnené pero a naplnená injekčná striekačka (naplnené injekčné striekačky) môžu vybrať z chladničky a uchovávať v neotvorenom balení najviac 7 dní pri izbovej teplote (do 30 °C), keď sa chránia pred svetlom. Balenie sa má zlikvidovať, ak bolo uchovávané mimo chladničky viac ako 7 dní.

Naplnené pero alebo naplnená injekčná striekačka (naplnené injekčné striekačky) sa musia použiť do 8 hodín po otvorení balenia. Balenie sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 8 hodín.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

1 ml roztoku v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s integrovanou ihlou (nehrdzavejúca oceľ)
v naplnenom pere.

Veľkosti balenia:

1 naplnené pero
Multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené perá
Multibalenie obsahujúce 9 (9 balení po 1) naplnených pier

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1 ml roztoku v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s integrovanou ihlou (nehrdzavejúca oceľ)
a s pasívnym ochranným krytom ihly.

Veľkosti balenia:

1 naplnená injekčná striekačka
Multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky
Multibalenie obsahujúce 9 (9 balení po 1) naplnených injekčných striekačiek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,4 ml roztoku v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s objemom 1 ml s integrovanou ihlou (nehrdzavejúca oceľ) a s pasívnym ochranným krytom ihly.

Veľkosti balenia:

1 naplnená injekčná striekačka

Multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním sa má roztok vizuálne skontrolovať. Tekutina má byť číra až opalescenčná, bezfarebná až svetložltá až svetlohnedá. Ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje častice, roztok sa nemá použiť.

Po vybratí naplneného pera alebo naplnenej injekčnej striekačky (naplnených injekčných striekačiek) z chladničky nechajte pero alebo injekčnú striekačku (injekčné striekačky) dosiahnuť izbovú teplotu počas aspoň 30 minút pred podaním injekcie Nucaly.

Podrobné pokyny na subkutánne podanie Nucaly v naplnenom pere alebo v naplnenej injekčnej striekačke (naplnených injekčných striekačkách) sú uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/15/1043/003 1 naplnené pero

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) naplnené perá (multibalenie)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) naplnených pier (multibalenie)

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/15/1043/005 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) naplnené injekčné striekačky (multibalenie)

EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) naplnených injekčných striekačiek (multibalenie)

Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/15/1043/009 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) naplnené injekčné striekačky (multibalenie)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. decembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. augusta 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg mepolizumabu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 100 mg mepolizumabu.

Mepolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok

Lyofilizovaný biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ťažká eozinofilná astma

Nucala je indikovaná dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 rokov a starším ako prídavná liečba ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy (pozri časť 5.1).

Chronická rinosinuitída s nazálnymi polypmi (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Nucala je indikovaná ako prídavná liečba s intranazálnymi kortikosteroidmi na liečbu dospelých pacientov s ťažkou CRSwNP, u ktorých liečba systémovými kortikosteroidmi a/alebo chirurgický zákrok neposkytujú primeranú kontrolu ochorenia.

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)

Nucala je indikovaná ako prídavná liečba pacientom vo veku 6 rokov a starším s relaps-remitujúcou alebo refraktérnou eozinofilnou granulomatózou s polyangiitídou (EGPA).

Hypereozinofilný syndróm (Hypereosinophilic syndrome, HES)

Nucala je indikovaná ako prídavná liečba dospelým pacientom s nedostatočne kontrolovaným hypereozinofilným syndrómom bez identifikovateľnej nehematologickej sekundárnej príčiny (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nucalu majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy, CRSwNP, EGPA alebo HES.

Dávkovanie

Ťažká eozinofilná astma

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 100 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 40 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Nucala je určená na dlhodobú liečbu. Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnocovať minimálne v ročných intervaloch a lekár má o nej rozhodnúť na základe posúdenia závažnosti ochorenia pacienta a úrovne kontroly exacerbácií.

CRSwNP

Dospelí

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 100 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Nucala je určená na dlhodobú liečbu. U pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby CRSwNP nedostavila žiadna odpoveď, je možné zvážiť alternatívnu liečbu. Niektorí pacienti s úvodnou čiastočnou odpoveďou sa môžu následne zlepšiť pokračovaním liečby po 24 týždňoch.

EGPA

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 300 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Dávkovanie mepolizumabu u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov s EGPA bolo podporené údajmi z modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Deti vo veku od 6 do 11 rokov s hmotnosťou ≥ 40 kg

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 200 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Deti vo veku od 6 do 11 rokov s hmotnosťou < 40 kg

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 100 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Nucala je určená na dlhodobú liečbu. Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnocovať minimálne v ročných intervaloch a lekár má o nej rozhodnúť na základe posúdenia závažnosti ochorenia pacienta a zlepšenia kontroly príznakov.

Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú život ohrozujúce prejavy EPGA, pretože Nucala sa v tejto populácii neskúmala.

HES

Dospelí

Odporúčaná dávka mepolizumabu je 300 mg podávaných subkutánne jedenkrát za 4 týždne.

Nucala je určená na dlhodobú liečbu. Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnocovať minimálne v ročných intervaloch a lekár má o nej rozhodnúť na základe posúdenia závažnosti ochorenia pacienta a úrovne kontroly príznakov.

Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú život ohrozujúce prejavy HES, pretože Nucala sa v tejto populácii neskúmala.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Ťažká eozinofilná astma

Deti mladšie ako 6 rokov

Bezpečnosť a účinnosť mepolizumabu u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Deti vo veku od 6 do 17 rokov

Dávkovanie mepolizumabu u detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou bolo stanovené na základe obmedzených štúdií účinnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky a podporujú ho údaje z modelovania a simulácie (pozri časti 5.1 a 5.2).

CRSwNP u detí mladších ako 18 rokov

Bezpečnosť a účinnosť u detí s CRSwNP vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

EGPA u detí mladších ako 6 rokov

Bezpečnosť a účinnosť mepolizumabu u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

HES u detí vo veku menej ako 18 rokov

Bezpečnosť a účinnosť mepolizumabu u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Nucala je určená len na subkutánne injekčné podanie a má ju podať zdravotnícky pracovník. Môže sa vpichnúť do hornej časti ramena, do stehna alebo do brucha.

Pri dávkach, ktoré vyžadujú viac ako jednu injekciu, sa odporúča podanie každej injekcie v najmenej 5 cm vzdialenosti od seba.

Prášok sa má pred podaním rekonštituovať a rekonštituovaný roztok sa má použiť ihneď. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Každá injekčná liekovka s mepolizumabom sa má použiť pre jedného pacienta a všetok zvyšný obsah injekčnej liekovky sa má zlikvidovať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Exacerbácie astmy

Mepolizumab sa nemá používať na liečbu akútnych exacerbácií astmy.

Počas liečby sa môžu vyskytnúť nežiaduce príznaky súvisiace s astmou alebo exacerbácie astmy. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak ich astma zostáva nekontrolovaná alebo sa zhorší po začatí liečby.

Kortikosteroidy

Náhle vysadenie kortikosteroidov po začatí liečby mepolizumabom sa neodporúča. Dávky kortikosteroidov sa majú v prípade potreby znižovať postupne a pod dohľadom lekára.

Precitlivenosť a reakcie súvisiace s podaním

Po podaní mepolizumabu sa vyskytli akútne a oneskorené systémové reakcie zahŕňajúce reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaxiu, urtikáriu, angioedém, vyrážku, bronchospazmus, hypotenziu). Tieto reakcie sa zvyčajne objavujú v priebehu niekoľkých hodín po podaní, ale v niektorých prípadoch majú oneskorený nástup (t. j. typicky v priebehu niekoľkých dní). Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť po prvýkrát až po dlhšom trvaní liečby (pozri časť 4.8). V prípade reakcie z precitlivenosti sa má začať vhodná liečba podľa klinickej indikácie.

Parazitárne infekcie

Eozinofily môžu byť zapojené do imunologickej odpovede na infekcie spôsobené niektorými črevnými parazitmi. Pacienti s už existujúcimi infekciami spôsobenými črevnými parazitmi majú byť vyšetrení predtým, ako začnú liečbu mepolizumabom. Ak sa pacient infikuje v období, v ktorom podstupuje liečbu mepolizumabom, a nereaguje na liečbu antihelmintikami, má sa uvažovať o dočasnom prerušení liečby mepolizumabom.

EGPA ohrozujúca orgány alebo život ohrozujúca EGPA

Nucala nebola skúmaná u pacientov s prejavmi EGPA ohrozujúcimi orgány alebo život (pozri časť 4.2).

Život ohrozujúci HES

Nucala nebola skúmaná u pacientov so život ohrozujúcimi prejavmi HES (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg dávke, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Enzýmy cytochrómu P450, efluxné pumpy a mechanizmy väzby na bielkoviny sa nepodieľajú na klírense mepolizumabu. Preukázalo sa, že zvýšené hladiny prozápalových cytokínov (napr. IL-6), prostredníctvom ich interakcie s príbuznými receptormi na hepatocytoch, potláčajú tvorbu enzýmov CYP450 a transportérov liečiv, avšak vzostup systémových prozápalových markerov je pri ťažkej refraktérnej eozinofilnej astme minimálny a nepreukázala sa expresia alfa podjednotky receptora pre IL-5 na hepatocytoch. Potenciál pre interakcie s mepolizumabom sa preto považuje za nízky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití mepolizumabu u gravidných žien.

U opíc prechádza mepolizumab placentárnou bariérou. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciál na poškodenie ľudského plodu nie je známy.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Nucaly počas gravidity. O podávaní Nucaly gravidným ženám sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako možné riziko pre plod.

Dojčenie

K dispozícii nie sú údaje o vylučovaní mepolizumabu do ľudského mlieka. Mepolizumab sa však vylučoval do mlieka opíc rodu *Cynomolgus* v koncentráciách nižších ako 0,5 % koncentrácií zistených v plazme.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Nucalou, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o fertilita získané u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne nežiaduce účinky liečby protilátkami proti IL-5 na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nucala nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ťažká eozinofilná astma

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých a dospievajúcich pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby bolesť hlavy (20 %), reakcie v mieste vpichu (8 %) a bolesť chrbta (6 %).

CRSwNP

V placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s CRSwNP boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby bolesť hlavy (18 %) a bolesť chrbta (7 %).

EGPA

V placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s EGPA boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby bolesť hlavy (32 %), reakcie v mieste vpichu (15 %) a bolesť chrbta (13 %). Systémové reakcie/reakcie z precitlivosti boli hlásené u 4 % pacientov.

HES

V placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s HES boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby bolesť hlavy (13 %), infekcia močových ciest (9 %), reakcie v mieste vpichu a pyrexia (obidve po 7 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie z placebom kontrolovaných štúdií ťažkej eozinofilnej astmy zaznamenané u pacientov, ktorým bol mepolizumab podávaný subkutánne (s.c.) v dávke 100 mg (n = 263), z 52-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s CRSwNP, ktorým bol mepolizumab podávaný s.c. v dávke 100 mg (n = 206), u pacientov s EGPA, ktorým bol mepolizumab podávaný s.c. v dávke 300 mg (n = 68), z 32-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s HES, ktorým bol mepolizumab podávaný s.c. v dávke 300 mg (n = 54), a zo spontánnych hlásení získaných po uvedení lieku na trh. Údaje o bezpečnosti sú tiež dostupné z otvorených predĺžených štúdií u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou (n = 998) liečených počas mediánu 2,8 roka (rozmedzie 4 týždne až 4,5 roka).

Bezpečnosť a účinnosť mepolizumabu u pacientov s HES (n = 102) zaradených do 20-týždňovej otvorenej predĺženej štúdie bola podobná ako bezpečnostný profil pacientov v pívotnej placebom kontrolovanej štúdiu.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia dolných dýchacích ciest	Časté
	Infekcia močových ciest	
	Faryngitída	
	Herpes zoster**	
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivosti (systémové alergické)*	Časté
	Anafylaxia**	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kongescia nosovej sliznice	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť v hornej časti brucha	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ekzém	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta Artralgia**	Časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie súvisiace s podaním (systémové nealergické)*** Lokálne reakcie v mieste vpichu Pyrexia	Časté

* Systémové reakcie zahŕňajúce precitlivosť boli hlásené s porovnateľným celkovým výskytom ako pri placebe v štúdiách s ťažkou eozinofilnou astmou. Príklady hlásených prejavov, ktoré s nimi súviseli, a opis času do ich nástupu, pozri časť 4.4.

** Spontánne hlásené v období po uvedení lieku na trh.

*** Najčastejšie prejavy uvádzané v hláseniach systémových nealergických reakcií súvisiacich s podaním u pacientov v štúdiách s ťažkou eozinofilnou astmou boli vyrážka, návaly tepla a myalgia; tieto prejavy boli hlásené ojedinele a u < 1 % pacientov, ktorým bol mepolizumab podávaný subkutánne v dávke 100 mg.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Systémové reakcie zahŕňajúce reakcie z precitlivosti u CRSwNP

V 52-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii boli hlásené systémové alergické (precitlivosť typu I) reakcie u 2 pacientov (< 1 %) v skupine dostávajúcej mepolizumab 100 mg a u žiadneho z pacientov v skupine s placebom. Iné systémové reakcie neboli hlásené u žiadneho pacienta v skupine dostávajúcej mepolizumab 100 mg a u 1 pacienta (< 1 %) v skupine s placebom.

Systémové reakcie zahŕňajúce reakcie z precitlivosti u EGPA

V 52-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli systémové (alergické a nealergické) reakcie 6 % v skupine dostávajúcej mepolizumab 300 mg a 1 % v skupine s placebom. Systémové alergické reakcie/reakcie z precitlivosti boli hlásené u 4 % pacientov v skupine dostávajúcej mepolizumab 300 mg a u 1 % pacientov v skupine s placebom. Systémové nealergické reakcie (angioedém) boli hlásené u 1 (1 %) pacienta v skupine dostávajúcej mepolizumab 300 mg a u žiadneho z pacientov v skupine s placebom.

Systémové reakcie zahŕňajúce reakcie z precitlivosti s HES

V 32-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii bola u 1 pacienta (2 %) hlásená systémová (iná) reakcia v skupine dostávajúcej mepolizumab 300 mg (multifokálna kožná reakcia) a u žiadneho z pacientov v skupine s placebom.

Lokálne reakcie v mieste vpichu

Ťažká eozinofilná astma

V placebom kontrolovaných štúdiách bol výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu 8 % pri subkutánnej 100 mg dávke mepolizumabu a 3 % pri placebe. Všetky tieto nežiaduce udalosti boli nezávažné, mali miernu až stredne závažnú intenzitu a väčšina z nich odznela v priebehu niekoľkých dní. Lokálne reakcie v mieste vpichu sa vyskytovali hlavne na začiatku liečby a v období, v ktorom sa podali prvé 3 injekcie, pričom pri ďalších injekciách bol ich výskyt nižší. Najčastejšie prejavy hlásené pri týchto nežiaducich udalostiach zahŕňali bolesť, erytém, opuch, svrbenie a pocit pálenia.

CRSwNP

V placebom kontrolovanej štúdii sa vyskytli lokálne reakcie v mieste vpichu (napr. erytém, pruritus) u 2 % pacientov dostávajúcich mepolizumab 100 mg v porovnaní s < 1 % u pacientov dostávajúcich placebo.

EGPA

V placebom kontrolovanej štúdií sa vyskytli lokálne reakcie v mieste vpichu (napr. bolesť, erytém, opuch) v miere 15 % u pacientov dostávajúcich mepolizumab 300 mg v porovnaní s 13 % u pacientov dostávajúcich placebo.

HES

V placebom kontrolovanej štúdií sa vyskytli lokálne reakcie v mieste vpichu (napr. pálenie, svrbenie) v miere 7 % pacientov dostávajúcich mepolizumab 300 mg v porovnaní so 4 % u pacientov dostávajúcich placebo.

Pediatrická populácia

Ťažká eozinofilná astma

Tridsaťsedem dospievajúcich (12- až 17-ročných) bolo zaradených do štyroch placebom kontrolovaných štúdií (25 z nich bolo liečených intravenózne alebo subkutánne podávaným mepolizumabom) trvajúcich 24 až 52 týždňov. Tridsiatimšiestim pediatrickým pacientom (6- až 11-ročným) bol mepolizumab podávaný subkutánne v otvorenej štúdií počas 12 týždňov. Po prerušení liečby trvajúcim 8 týždňov bol 30 z týchto pacientov mepolizumab podávaný počas ďalších 52 týždňov. Bezpečnostný profil bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých. Nezistili sa žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

HES

Štyria dospievajúci vo veku 12 až 17 rokov boli zaradení do placebom kontrolovanej štúdie 200622, počas 32 týždňov jeden dospievajúci dostával 300 mg mepolizumabu a 3 dospievajúci dostávali placebo. Všetci 4 dospievajúci pokračovali v 20-týždňovej otvorenej predĺženej štúdií 205203 (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V klinickom skúšaní boli pacientom s eozinofilným ochorením intravenózne podané jednorazové dávky do 1 500 mg bez toho, že by spôsobili prejavy toxicity súvisiacej s dávkou.

Špecifická liečba predávkovania mepolizumabom nie je k dispozícii. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu s náležitým sledovaním.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta alebo odporúčaniami poskytnutými národným toxikologickým informačným centrom, pokiaľ sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, iné systémové lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, ATC kód: R03DX09.

Mechanizmus účinku

Mepolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1, kappa), ktorá s vysokou afinitou a špecificitou cielene pôsobí na ľudský interleukín-5 (IL-5). IL-5 je hlavný cytokín zodpovedný za rast a diferenciáciu, hromadenie, aktiváciu a prežívanie eozinofilov. Mepolizumab v nanomolárnej koncentrácii účinne inhibuje biologickú aktivitu IL-5 blokovaním väzby IL-5 na alfa reťazec receptorového komplexu pre IL-5 exprimovaný na bunkovom povrchu eozinofilov, a tým inhibuje signalizáciu IL-5, znižuje produkciu eozinofilov a skracuje ich prežívanie.

Farmakodynamické účinky

Ťažká eozinofilná astma

U pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou (dospelí/dospievajúci) sa po 100 mg dávke, podávanej subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 32 týždňov, počet eozinofilov v krvi znížil z geometrického priemeru počtu 290 buniek/ μ l pri zaradení do štúdie na 40 buniek/ μ l v 32. týždni ($n = 182$), čo predstavuje 84 % zníženie v porovnaní s placebom.

Takáto miera zníženia počtu eozinofilov v krvi sa udržala u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou ($n = 998$) liečených počas mediánu 2,8 roka (rozmedzie 4 týždne až 4,5 roka) v otvorených predĺžených štúdiách.

U detí vo veku 6 až 11 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou, ktorým bol mepolizumab podávaný subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 52 týždňov, sa počet eozinofilov v krvi znížil z geometrického priemeru počtu 306 buniek/ μ l pri zaradení do štúdie ($n = 16$) na 48 buniek/ μ l v 52. týždni ($n = 15$), po podávaní 40 mg dávky (pri telesnej hmotnosti < 40 kg), čo predstavuje 85 % zníženie v porovnaní s východiskovým počtom, a z geometrického priemeru počtu 331 buniek/ μ l pri zaradení do štúdie na 44 buniek/ μ l v 52. týždni ($n = 10$), po podávaní 100 mg dávky (pri telesnej hmotnosti ≥ 40 kg), čo predstavuje 87 % zníženie v porovnaní s východiskovým počtom. U dospelých, dospievajúcich a u detí sa takáto miera zníženia pozorovala v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby.

CRSwNP

U pacientov s CRSwNP sa po 100 mg dávke mepolizumabu podávanej subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 52 týždňov počet eozinofilov v krvi znížil z geometrického priemeru počtu 390 buniek/ μ l pri zaradení do štúdie ($n = 206$) na 60 buniek/ μ l v 52. týždni ($n = 126$), čo predstavuje 83 % zníženie geometrického priemeru v porovnaní s placebom. Takáto miera zníženia sa pozorovala v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby a udržala sa počas celého 52-týždňového obdobia liečby.

EGPA

U pacientov s EGPA sa po 300 mg dávke mepolizumabu podávanej subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 52 týždňov počet eozinofilov v krvi znížil z geometrického priemeru počtu 177 pri zaradení do štúdie ($n = 68$) na 38 buniek/ μ l v 52. týždni ($n = 64$). V porovnaní s placebom bolo pozorované zníženie geometrického priemeru o 83 % a takáto miera zníženia sa pozorovala v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby.

HES

U pacientov s HES (dospelých/dospievajúcich) sa po 300 mg dávke mepolizumabu podávanej subkutánne jedenkrát za 4 týždne počas 32 týždňov počet eozinofilov v krvi znižoval v priebehu 2 týždňov od začiatku liečby. V 32. týždni bol počet eozinofilov v krvi znížený z geometrického priemeru počtu 1 460 pri zaradení do štúdie ($n = 54$) na 70 buniek/ μ l ($n = 48$) a v porovnaní s placebom bolo pozorované zníženie geometrického priemeru o 92 %. Takáto miera zníženia sa udržala počas ďalších 20 týždňov u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe mepolizumabom v otvorenej predĺženej štúdií.

Imunogenicita

Ťažká eozinofilná astma, CRSwNP, EGPA a HES

U pacientov sa môžu po liečbe vytvoriť protilátky proti mepolizumabu, čo je v zhode s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami terapeutických proteínov a peptidov. V placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa u 15 z 260 (6 %) dospelých a dospievajúcich s ťažkou eozinofilnou astmou liečených subkutánne podávanou 100 mg dávkou, u 6 zo 196 (3 %) dospelých s CRSwNP liečených subkutánne podávanou dávkou 100 mg, u 1 zo 68 (< 2 %) dospelých s EGPA liečených subkutánne podávanou 300 mg dávkou mepolizumabu a u 1 z 53 (2 %) dospelých a dospievajúcich s HES liečených subkutánne podávanou 300 mg dávkou mepolizumabu zistili protilátky proti mepolizumabu po tom, ako im bola podaná aspoň jedna dávka mepolizumabu.

Profil imunogenicity mepolizumabu u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou (n = 998) liečených počas mediánu 2,8 roka (rozmedzie 4 týždne až 4,5 roka) alebo u pacientov s HES (n = 102) liečených počas 20 týždňov v otvorených predĺžených štúdiách bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval v placebom kontrolovaných štúdiách.

U 2 z 35 (6 %) detí vo veku 6 až 11 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou sa po subkutánnom podávaní buď 40 mg dávky (pri telesnej hmotnosti < 40 kg), alebo 100 mg dávky (pri telesnej hmotnosti ≥ 40 kg) zistili protilátky proti mepolizumabu po tom, ako im bola podaná aspoň jedna dávka mepolizumabu počas úvodnej krátkodobej fázy štúdie. U žiadnych detí sa nezistili protilátky proti mepolizumabu počas dlhodobej fázy štúdie.

Neutralizačné protilátky sa zistili u jedného dospelého pacienta s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou a u žiadneho z pacientov s CRSwNP, EGPA alebo HES. U väčšiny pacientov nemali protilátky proti mepolizumabu rozpoznateľný vplyv na farmakokinetiku a farmakodynamiku mepolizumabu a nepreukázala sa korelácia medzi titrami protilátok a zmenou hladiny eozinofilov v krvi.

Klinická účinnosť

Ťažká eozinofilná astma

Účinnosť mepolizumabu v liečbe cieľovej skupiny pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou sa hodnotila v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách s paralelným usporiadaním skupín, ktoré trvali 24 až 52 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších. Boli to pacienti, ktorých astma zostávala nekontrolovaná (aspoň dve závažné exacerbácie v predchádzajúcich 12 mesiacoch) počas súčasnej štandardnej liečby, ktorá zahŕňala prinajmenšom vysoké dávky inhalačných kortikosteroidov (ICS) s ďalšou udržiavacou liečbou alebo pacienti odkázaní na užívanie systémových kortikosteroidov. Ďalšia udržiavacia liečba zahŕňala dlhodobo pôsobiace agonisty beta₂-adrenergických receptorov (LABA), modifikátory leukotriénov, dlhodobo pôsobiace antagonisty muskarínových receptorov (LAMA), teofylín a perorálne kortikosteroidy (OCS).

Do dvoch štúdií zameraných na exacerbácie, MEA112997 a MEA115588, bolo zaradených celkovo 1 192 pacientov, 60 % z nich tvorili ženy, pričom priemerný vek pacientov bol 49 rokov (rozmedzie 12 - 82 rokov). Percentuálny podiel pacientov na udržiavacej liečbe OCS bol 31 % v prvej z uvedených štúdií a 24 % v druhej. Pacienti museli prekonať dve alebo viacej závažných exacerbácií astmy, vyžadujúcich liečbu perorálnymi alebo systémovými kortikosteroidmi v predchádzajúcich 12 mesiacoch, a pri zaradení do štúdie museli mať znížené pľúcne funkcie (hodnota FEV₁ pred podaním bronchodilatancia < 80 % referenčnej hodnoty u dospelých a < 90 % referenčnej hodnoty u dospievajúcich). Priemerný počet exacerbácií v prechádzajúcom roku bol 3,6 a priemerná hodnota FEV₁ pred podaním bronchodilatancia bola 60 % referenčnej hodnoty. Počas týchto štúdií pacienti pokračovali v užívaní už nasadených liekov proti astme.

Do štúdie MEA115575 overujúcej možnosť zníženia dávok perorálnych kortikosteroidov (tzv. kortikosteroidy šetriaci efekt) bolo zaradených celkovo 135 pacientov (55 % z nich tvorili ženy; priemerný vek pacientov bol 50 rokov), ktorí boli denne liečení OCS (5 - 35 mg denne) a vysokými dávkami ICS s ďalším liekom na udržiavaciu liečbu.

Štúdia MEA112997 (DREAM) stanovujúca optimálnu účinnú dávku

V štúdiu MEA112997, ktorá bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia s paralelným usporiadaním skupín, ktorá trvala 52 týždňov u 616 pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou, liečba mepolizumabom v porovnaní s placebom významne znížila výskyt klinicky závažných exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov a/alebo hospitalizáciu a/alebo návštevu pohotovosti), keď sa podával intravenózne v dávkach 75 mg, 250 mg alebo 750 mg (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Frekvencia výskytu klinicky závažných exacerbácií v 52. týždni v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent to treat, ITT)

	Intravenózne podávaný mepolizumab			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Výskyt exacerbácií/rok	1,24	1,46	1,15	2,40
Percentuálne zníženie	48 %	39 %	52 %	
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Štúdia MEA115588 (MENSA) zameraná na zníženie výskytu exacerbácií

Štúdia MEA115588 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia s paralelným usporiadaním skupín, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť mepolizumabu ako prídavnej liečby u 576 pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou, definovanou počtom eozinofilov v periférnej krvi vyšším alebo rovným 150 bunkám/ μ l pri začatí liečby v štúdiu alebo vyšším alebo rovným 300 bunkám/ μ l v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov.

Pacientom bol podávaný mepolizumab v dávke 100 mg subkutánne, mepolizumab v dávke 75 mg intravenózne alebo placebo jedenkrát za 4 týždne počas 32 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola frekvencia výskytu klinicky závažných exacerbácií astmy. Zníženie frekvencie ich výskytu v oboch liečebných skupinách s mepolizumabom v porovnaní s placebom bolo štatisticky významné ($p < 0,001$). V tabuľke 2 sú uvedené výsledky primárneho a sekundárnych cieľových ukazovateľov u pacientov, ktorým bol subkutánne podávaný buď mepolizumab, alebo placebo.

Tabuľka 2: Výsledky primárneho a sekundárnych cieľových ukazovateľov v 32. týždni v populácii všetkých randomizovaných pacientov (MEA115588)

	Mepolizumab (100 mg s.c.) N = 194	Placebo N = 191
Primárny cieľový ukazovateľ		
Frekvencia výskytu klinicky závažných exacerbácií		
Výskyt exacerbácií za rok	0,83	1,74
Percentuálne zníženie	53 %	-
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,47 (0,35; 0,64)	
p-hodnota	< 0,001	
Sekundárne cieľové ukazovatele		
Frekvencia výskytu exacerbácií vyžadujúcich hospitalizácie/návštevy pohotovosti		
Výskyt exacerbácií za rok	0,08	0,20
Percentuálne zníženie	61 %	-
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,39 (0,18; 0,83)	
p-hodnota	0,015	
Frekvencia výskytu exacerbácií vyžadujúcich hospitalizáciu		
Výskyt exacerbácií za rok	0,03	0,10
Percentuálne zníženie	69 %	-
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,31 (0,11; 0,91)	
p-hodnota	0,034	
Hodnota FEV₁ (ml) pred podaním bronchodilatancia v 32. týždni		
Východisková hodnota (štandardná odchýlka [standard deviation, SD])	1 730 (659)	1 860 (631)
Priemerná zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou (štandardná chyba [standard error, SE])	183 (31)	86 (31)
Rozdiel (mepolizumab vs. placebo)	98	
95 % IS	(11; 184)	
p-hodnota	0,028	
Dotazník SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) v 32. týždni		
Východiskové skóre (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Priemerná zmena v porovnaní s východiskovým skóre (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Rozdiel (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95 % IS	(-10,2; -3,8)	
p-hodnota	< 0,001	

Zníženie výskytu exacerbácií podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi

V tabuľke 3 sú uvedené výsledky kombinovanej analýzy dvoch štúdií zameraných na exacerbácie (MEA112997 a MEA115588) podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi. Výskyt exacerbácií v skupine s placebom sa zvyšoval so zvyšujúcim sa východiskovým počtom eozinofilov v krvi. Zníženie výskytu exacerbácií pri liečbe mepolizumabom bolo väčšie u pacientov s vyšším počtom eozinofilov v krvi.

Tabuľka 3: Kombinovaná analýza výskytu klinicky závažných exacerbácií podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N = 538	Placebo N = 346
MEA112997 + MEA115588		
< 150 buniek/μl		
n	123	66
Výskyt exacerbácií za rok	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 až < 300 buniek/μl		
n	139	86
Výskyt exacerbácií za rok	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 až < 500 buniek/μl		
n	109	76
Výskyt exacerbácií za rok	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥ 500 buniek/μl		
n	162	116
Výskyt exacerbácií za rok	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Pomer výskytu (rate ratio) (95 % IS)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Štúdia MEA115575 (SIRIUS) overujúca možnosť zníženia dávok perorálnych kortikosteroidov

Štúdia MEA115575 hodnotila vplyv mepolizumabu v dávke 100 mg subkutánne na zníženie potreby perorálnych kortikosteroidov (OCS) užívaných na udržiavaciu liečbu pri zachovaní kontroly astmy u osôb s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou. Pacienti mali počet eozinofilov v periférnej krvi ≥ 150 buniek/μl pri zaradení do štúdie alebo mali počet eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/μl v priebehu 12 mesiacov pred skrútingom. Pacientom sa podával buď mepolizumab, alebo placebo jedenkrát za 4 týždne počas obdobia liečby. Počas tejto štúdie pacienti pokračovali v užívaní nasadených liekov na astmu s výnimkou dávky OCS, ktorá im bola znížená každé 4 týždne počas fázy znižovania dávky OCS (4. - 20. týždeň), pokiaľ bola zachovaná kontrola astmy.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 135 pacientov: priemerný vek bol 50 rokov, 55 % pacientov tvorili ženy a 48 % pacientov bolo liečených perorálnymi kortikosteroidmi aspoň 5 rokov. Priemerná dávka ekvivalentu prednizónu užívaná pri zaradení do štúdie bola približne 13 mg denne.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo percentuálne zníženie dennej dávky OCS (20. - 24. týždeň) za súčasného udržania kontroly astmy podľa definovaných kategórií znižovania dávky (pozri tabuľku 4). Vopred definované kategórie zahŕňali percentuálne zníženia pohybujúce sa od 90 % až 100 % zníženia po žiadne zníženie dávky prednizónu od skončenia fázy optimalizácie dávky. Rozdiel zistený pri porovnaní mepolizumabu a placeba bol štatisticky významný ($p = 0,008$).

Tabuľka 4: Výsledky primárneho a sekundárnych cieľových ukazovateľov v MEA115575

	ITT populácia	
	Mepolizumab 100 mg (subkutánne) N = 69	Placebo N = 66
Primárny cieľový ukazovateľ		
Percentuálne zníženie dávky OCS v porovnaní s dávkou OCS užívanou pri zaradení do štúdie (20. - 24. týždeň)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Bez zníženia dávky OCS/ nedostatočná kontrola astmy/predčasné ukončenie liečby	25 (36 %)	37 (56 %)
Pomer šancí (Odds ratio) (95 % IS)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-hodnota	0,008	
Sekundárne cieľové ukazovatele (20. - 24. týždeň)		
Zníženie dennej dávky OCS na 0 mg/deň	10 (14 %)	5 (8 %)
Pomer šancí (Odds ratio) (95 % IS)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-hodnota	0,414	
Zníženie dennej dávky OCS na ≤ 5 mg/deň	37 (54 %)	21 (32 %)
Pomer šancí (Odds ratio) (95 % IS)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-hodnota	0,025	
Medián % zníženia dennej dávky v porovnaní s dávkou OCS užívanou pri zaradení do štúdie (95 % IS)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medián rozdielu (95 % IS)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-hodnota	0,007	

Otvorené predĺžené štúdie u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) a 201312 (COSMEX)

Profil dlhodobej účinnosti mepolizumabu u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou (n = 998) liečených počas mediánu 2,8 roka (rozmedzie 4 týždne až 4,5 roka) v otvorených predĺžených štúdiách MEA115666, MEA115661 a 201312 sa vo všeobecnosti zhodoval s tým, ktorý sa pozoroval v 3 placebom kontrolovaných štúdiách.

Chronická rinosinuitída s nazálnymi polypmi (CRSwNP)

Štúdia 205687 (SYNAPSE) bola 52-týždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila 407 pacientov vo veku 18 rokov a starších s CRSwNP. Pacienti zaradení do štúdie museli mať skóre príznakov nazálnej obštrukcie VAS (vizuálnej analógovej stupnice) > 5 z maximálneho skóre 10, celkové skóre príznakov VAS > 7 z maximálneho skóre 10 a endoskopické skóre bilaterálnych NP ≥ 5 z maximálneho skóre 8 (s minimálnym skóre 2 v každej nosovej dutine). Pacienti museli tiež mať v anamnéze aspoň jeden predošlý chirurgický zákrok pre nazálne polypy v predchádzajúcich 10 rokoch.

Kľúčové východiskové charakteristiky zahŕňali priemer celkového endoskopického skóre NP (SD) 5,5 (1,29), priemer skóre nazálnej obštrukcie VAS (SD) 9,0 (0,83), priemer celkového skóre VAS príznakov (SD) 9,1 (0,74), priemer skóre straty čuchu VAS (SD) 9,7 (0,72) a priemer sino-nazálneho záverečného testu (Sino-Nasal Outcome Test, SNOT-22) priemerne (SD) 64,1 (18,32). Geometrický priemer počtu eozinofilov bol 390 buniek/ μ l (95 % IS: 360; 420). Navyše 27 % pacientov malo kyselinou acetylsalicylovou exacerbované respiračné ochorenie (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) s 48 % pacientov malo najmenej 1 cyklus liečby OCS na CRSwNP v predchádzajúcich 12 mesiacoch.

Pacienti dostávali dávku 100 mg mepolizumabu alebo placebo, podávanú subkutánne jedenkrát za 4 týždne navyše k základnej intranazálnej liečbe kortikosteroidmi.

Spoločnými primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli zmena celkového endoskopického skóre NP v 52. týždni oproti východiskovým hodnotám a zmena priemerného skóre nazálnej obštrukcie VAS oproti východiskovým hodnotám v 49.-52. týždni. Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého chirurgického zákroku pre NP do 52. týždňa (chirurgický zákrok bol definovaný ako akýkoľvek postup zahŕňajúci použitie nástrojov, ktorého výsledkom je rez a odstránenie tkaniva [napr. polypektómia] v nosovej dutine). Pacienti, ktorí dostávali mepolizumab, mali v porovnaní s placebo významne výraznejšie zlepšenie (poklesy) v celkovom endoskopickom skóre NP v 52. týždni a v skóre nazálnej obštrukcie VAS v 49.-52. týždni a všetky sekundárne cieľové ukazovatele boli štatisticky významné v prospech mepolizumabu (pozri tabuľku 5 a obrázok 1).

Tabuľka 5: Súhrn výsledkov primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov (v populácii všetkých randomizovaných pacientov)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Spoločný primárny cieľový ukazovateľ		
Celkové endoskopické skóre v 52. týždni ^a		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	0,0	-1,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥ 1-bodové zlepšenie, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2-bodové zlepšenie, n (%)	26 (13)	74 (36)
Skóre nazálnej obštrukcie VAS (49. až 52. týždeň) ^a		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	-0,82	-4,41
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
> 1-bodové zlepšenie, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3-bodové zlepšenie, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ		
Čas do prvého chirurgického zákroku pre nazálne polypy		
Osoby podstupujúce chirurgický zákrok	46 (23)	18 (9)
Pomer rizika (mepolizumab/placebo) (95 % IS) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-hodnota ^e		0,003
Iné sekundárne cieľové ukazovatele		
Celkové skóre VAS (49.-52. týždeň) ^a		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	-0,90	-4,48
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5-bodové zlepšenie (%) ^f	40	64

SNOT-22 celkové skóre v 52. týždni^{a, g}		
n	198	205
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	-14,0	-30,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥ 28-bodové zlepšenie (%) ^f	32	54
Pacienti vyžadujúci systémové kortikosteroidy na nazálne polypy do 52. týždňa		
Počet pacientov s ≥ 1 cyklom liečby	74 (37)	52 (25)
Pomer šancí oproti placebo (95 % IS) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-hodnota ^h		0,020
Kombinované skóre VAS – nazálne príznaky (49.-52. týždeň)^{a, i}		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	-0,89	-3,96
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2-bodové zlepšenie (%) ^f	40	66
Skóre straty čuchu VAS (49.-52. týždeň)^a		
Medián skóre pri zaradení do štúdie (min, max)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Medián zmeny oproti východiskovej hodnote	0,00	-0,53
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdiel v mediánoch (95 % IS) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3-bodové zlepšenie (%) ^f	19	36

^a Pacientom s nazálnym chirurgickým zákrokom/sinuplastikou pred prehliadkou bolo priradené ich najhoršie pozorované skóre pred nazálnym chirurgickým zákrokom/sinuplastikou. Tím, ktorí odstúpili od štúdie bez nazálneho chirurgického zákroku/sinuplastiky, bolo priradené ich najhoršie pozorované skóre pred vyradením zo štúdie.

^b Na základe Wilcoxonovho rank-sum testu.

^c Kvantil regresie s kovariantmi liečebnej skupiny, geografickej oblasti, východiskového skóre a log(e) východiskového počtu eozinofilov v krvi.

^d V tomto hodnotení bolo ako významná zmena stanovené trojbodové zlepšenie nazálnej obštrukcie VAS u individuálneho pacienta.

^e Odhad podľa Coxovho modelu proporcionálnych rizík s kovariantmi liečebnej skupiny, geografickej oblasti, východiskového celkového endoskopického skóre (zisteného centrálnne), východiskovej nazálnej obštrukcie VAS, log(e) východiskového počtu eozinofilov v krvi a počtu predošlých chirurgických zákrokov (1, 2, > 2 podľa poradia).

^f V tomto hodnotení bola hranica zlepšenia stanovená ako významná zmena individuálneho pacienta.

^g Zlepšenie pozorované vo všetkých 6 oblastiach príznakov a vplyvu spojených s CRSwNP.

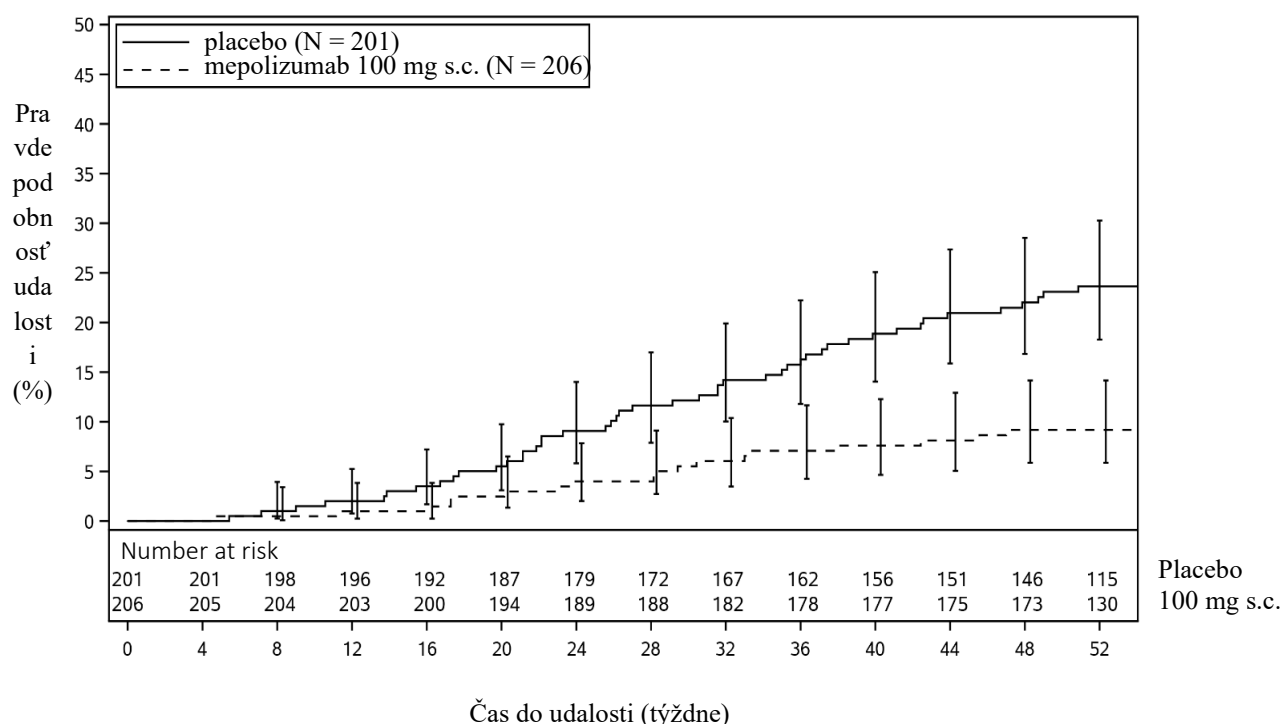
^h Analýza pomocou logistického regresného modelu s kovariantmi liečebnej skupiny, geografickej oblasti, počtu liečebných cyklov OCS na NP v predchádzajúcich 12 mesiacoch (0, 1, > 1 podľa poradia), východiskového celkového endoskopického skóre nazálnych polypov (zisteného centrálnne), východiskovej nazálnej obštrukcie VAS a log(e) východiskového počtu eozinofilov v krvi.

ⁱ Kombinované skóre nazálnej obštrukcie VAS, exsudácie z nosa, zahlienenia v hrdle a straty čuchu.

Čas do prvého chirurgického zákroku pre NP

Počas 52-týždňového liečebného obdobia mali pacienti v skupine s mepolizumabom nižšiu pravdepodobnosť podstúpenia chirurgického zákroku pre NP ako pacienti v skupine s placebom. Riziko chirurgického zákroku počas liečebného obdobia bolo významne nižšie o 57 % u pacientov liečených mepolizumabom v porovnaní s placebom (pomer rizika: 0,43; 95 % IS 0,25; 0,76; p = 0,003).

Obrázok 1: Kaplanova Meierova krivka času do prvého chirurgického zákroku pre nazálne polypy



Post-hoc analýza podielu pacientov s chirurgickým zákrokom ukázala 61 % zníženie šance na chirurgický zákrok oproti placebo (OR: 0,39; 95% IS: 0,21; 0,72; $p = 0,003$).

Pacienti s CRSwNP s komorbidnou astmou

U 289 (71 %) pacientov s komorbidnou astmou vopred špecifikované analýzy ukázali zlepšenie v spoločných primárnych cieľových ukazovateľoch konzistentné s tými, ktoré sa pozorovali v celkovej populácii u pacientov, ktorí dostávali mepolizumab 100 mg v porovnaní s placebom. Okrem toho bolo u týchto pacientov, ktorým bol podávaný mepolizumab 100 mg, pomocou dotazníka o kontrole astmy (the Asthma Control Questionnaire, ACQ 5), pozorované výraznejšie zlepšenie v kontrole astmy v porovnaní s placebom v 52. týždni oproti východiskovému stavu (medián zmeny [Q1, Q3] -0,80 [-2,20; 0,00] a 0,00 [-1,10; 0,20], v uvedenom poradí).

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (EGPA)

MEA115921 bola 52-týždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila 136 dospelých pacientov s EGPA, ktorí mali relapsujúce alebo refraktérne ochorenie v anamnéze a ktorí dostávali stabilnú perorálnu liečbu kortikosteroidmi (OCS; $\geq 7,5$ až ≤ 50 mg/deň prednizolónu/prednizónu) so stabilnou imunosupresívnou liečbou alebo bez nej (okrem cyklofosfamidu). Ďalšia základná štandardná liečebná starostlivosť bola počas štúdie dovolená. Päťdesiattri percent ($n = 72$) dostávalo súbežne aj stabilnú imunosupresívnu liečbu. Pacienti s EGPA ohrozujúcou orgány alebo život ohrozujúcou EGPA boli vylúčení zo štúdie MEA115921. Pacienti dostávali buď dávku 300 mg mepolizumabu, alebo placebo, podávanú subkutánne jedenkrát za 4 týždne navyše k ich základnej liečbe prednizolónom/prednizónom s imunosupresívnou liečbou alebo bez nej. Dávka OCS bola postupne znižovaná podľa uváženia skúšajúceho.

Remisia

Spoločné primárne cieľové ukazovatele boli celková indukcia remisie definovaná ako Birminghamovo skóre aktivity vaskulitídy (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) = 0 a dávka

prednizolónu/prednizónu ≤ 4 mg/deň a pomer pacientov v remisii v oboch 36. aj 48. týždni liečby. BVAS = 0 predstavuje stav bez aktívnej vaskulitídy.

V porovnaní s placebom, pacienti dostávajúci mepolizumab 300 mg dosiahli významne vyššie kumulatívne trvanie remisie. Navyše, v porovnaní s placebom, významne vyšší pomer pacientov dostávajúcich mepolizumab 300 mg dosiahol remisiu v oboch 36. aj 48. týždni (tabuľka 6).

Pre oba spoločné primárne cieľové ukazovatele v porovnaní s placebom bol priaznivý účinok pozorovaný po liečbe mepolizumabom v dávke 300 mg prítomný bez ohľadu na to, či pacient dostával okrem základnej liečby kortikosteroidom imunosupresívnu liečbu.

Použitím definície remisie pre účely sekundárneho cieľového ukazovateľa BVAS = 0 a prednizolón/prednizón $\leq 7,5$ mg/deň pacienti dostávajúci mepolizumab 300 mg tiež dosiahli významne vyššie kumulatívne trvanie remisie ($p < 0,001$) a vyšší pomer pacientov bol v remisii v oboch 36. aj 48. týždni ($p < 0,001$) v porovnaní s placebom.

Tabuľka 6: Analýza spoločných primárnych cieľových ukazovateľov

	Počet (%) pacientov	
	Placebo N = 68	Mepolizumab 300 mg N = 68
Kumulatívne trvanie remisie viac ako 52 týždňov		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 až < 12 týždňov	8 (12)	8 (12)
12 až < 24 týždňov	3 (4)	9 (13)
24 až < 36 týždňov	0	10 (15)
≥ 36 týždňov	2 (3)	9 (13)
Pomer šancí (mepolizumab/placebo)		5,91
95 % IS	---	2,68; 13,03
p-value	---	< 0,001
Pacienti v remisii v 36. a 48. týždni	2 (3)	22 (32)
Pomer šancí (mepolizumab/placebo)		16,74
95 % IS	---	3,61; 77,56
p-hodnota	---	< 0,001

Pomer šancí > 1 v prospech mepolizumabu. Remisia: BVAS = 0 a dávka OCS ≤ 4 mg/deň.

Relaps

V porovnaní s placebom bol čas do prvého relapsu významne dlhší u pacientov dostávajúcich mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). Navyše pacienti dostávajúci mepolizumab mali 50 % zníženie ročnej miery relapsov v porovnaní s placebom: 1,14 vs 2,27 v uvedenom poradí.

Zníženie dávok perorálnych kortikosteroidov

Pacienti liečení mepolizumabom mali významne nižší denný priemer OCS počas 48. - 52. týždňa v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Počas 48. až 52. týždňa dosiahlo 59 % pacientov liečených mepolizumabom priemernú dennú dávku OCS $\leq 7,5$ mg a 44 % dávku ≤ 4 mg, v porovnaní s 33 % a 7 % v skupine s placebom. 18 % pacientov v skupine s mepolizumabom bolo schopných postupne úplne vysadiť OCS v porovnaní s 3 % v skupine s placebom.

Dotazník o kontrole astmy – 6 (Asthma Control Questionnaire – 6, ACQ – 6)

Pacienti liečení mepolizumabom mali významné zlepšenia v priemernom skóre ACQ 6 počas týždňov 49 – 52 v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Hypereozinofilný syndróm (HES)

Štúdia 200622 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, 32-týždňová štúdia, ktorá hodnotila 108 pacientov ≥ 12 rokov s HES. Pacienti dostávali ako doplnkovú terapiu k liečbe HES buď dávku 300 mg mepolizumabu, alebo placebo, podávané subkutánne jedenkrát za 4 týždne. V štúdiu 200622 HES liečba zahŕňala OCS, imunosupresívnu, cytotoxickú liečbu alebo iné symptomatické liečby v súvislosti s HES, ako napríklad omeprazol, a ďalšie.

U pacientov zaradených do štúdie sa vyskytli najmenej dve vzplanutia HES v predchádzajúcich 12 mesiacoch a mali počas skríningu počet eozinofilov v krvi ≥ 1000 buniek/ μ l. Pacienti s pozitívitou kinázy FIP1L1-PDGFR α boli vylúčení zo štúdie.

Primárny cieľový ukazovateľ štúdie 200622 bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie HES v priebehu 32-týždňového liečebného obdobia. Vzplanutie HES bolo definované ako zhoršenie klinických prejavov a príznakov HES, ktoré viedli k potrebe zvýšiť OCS alebo zvýšiť/pridať cytotoxickú alebo imunosupresívnu liečbu HES, alebo dostať zaslepený aktívny OCS kvôli zvýšeným eozinofilom v krvi (vo ≥ 2 prípadoch).

Primárna analýza porovnávala pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie HES alebo boli vyradení zo štúdie v liečebných skupinách s mepolizumabom a placebom. Počas 32-týždňového liečebného obdobia sa u o 50 % menej pacientov vyskytlo vzplanutie HES alebo vyradenie zo štúdie, ak boli liečení 300 mg mepolizumabu v porovnaní s placebom, 28 % oproti 56 % v uvedenom poradí (OR 0,28; 95 % IS: 0,12; 0,64) (pozri tabuľku 7).

Sekundárne cieľové ukazovatele boli čas do prvého vzplanutia HES, podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie HES v priebehu 20. až 32. týždňa, miera vzplanutí HES a zmena v závažnosti únavy oproti východiskovému stavu. Všetky sekundárne cieľové ukazovatele boli štatisticky významné a podporili primárny cieľový ukazovateľ (pozri obrázok 2 a tabuľku 8).

Tabuľka 7: Výsledky primárneho cieľového ukazovateľa/analýzy v populácii všetkých randomizovaných pacientov (štúdia 200622)

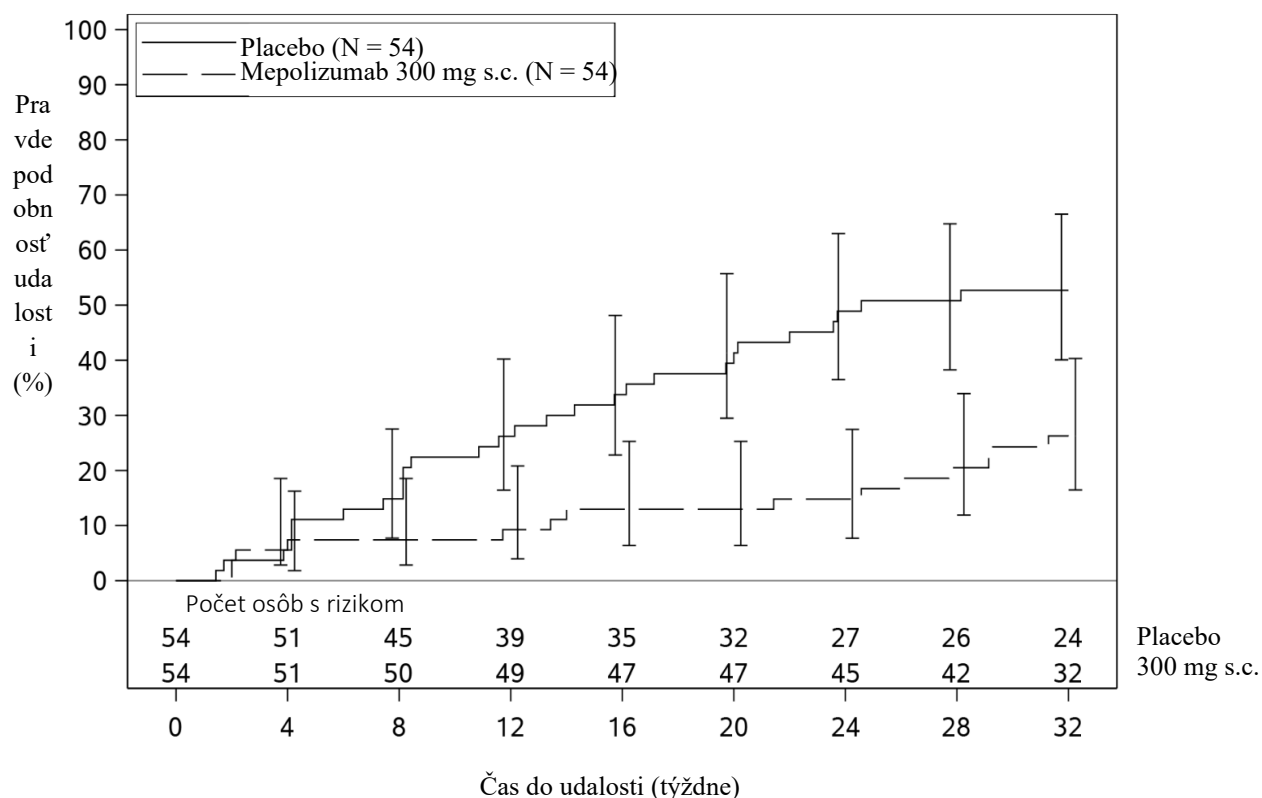
	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie HES		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES alebo pacienti, ktorí boli vyradení zo štúdie (%)	15 (28)	30 (56)
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienti bez vzplanutia HES, ktorí boli vyradení (%)	1 (2)	2 (4)
Pomer šancí (95 % IS)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-hodnota	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Čas do prvého vzplanutia

Pacienti, ktorí dostávali 300 mg mepolizumabu, mali významne predĺžený čas do prvého vzplanutia HES v porovnaní s placebom. Riziko prvého vzplanutia HES počas liečebného obdobia bolo o 66 % nižšie u pacientov liečených mepolizumabom v porovnaní s placebom (miera rizika: 0,34; 95 % IS 0,18; 0,67; $p = 0,002$).

Obrázok 2: Kaplanova Meierova krivka času do prvého vzplanutia HES



Tabuľka 8: Výsledky ďalších sekundárnych cieľových ukazovateľov v populácii všetkých randomizovaných pacientov (štúdia 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Vzplanutia HES počas 20. až 32. týždňa vrátane		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES alebo pacienti, ktorí boli vyradení zo štúdie (%)	9 (17)	19 (35)
Pomer šancí (95 % IS)	0,33 (0,13; 0,85)	
CMH p-hodnota	0,02	
Miera vzplanutí HES		
Odhadovaný priemerný výskyt za rok	0,50	1,46
Pomer výskytu (95 % IS) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-hodnota na základe Wilcoxonovho rank-sum testu	0,002	
Zmena závažnosti únavy oproti východiskovému stavu podľa stupnice na meranie únavy (Brief Fatigue Inventory, BFI) bod 3 (najhorší stupeň únavy počas predošlých 24 hodín) v 32. týždni ^b		
Medián zmeny podľa BFI bod 3	-0,66	0,32
Porovnanie (mepolizumab vs. placebo) p-hodnota na základe Wilcoxonovho rank-sum testu	0,036	

^a pomer výskytu < 1 v prospech mepolizumabu.

^b u pacientov s chýbajúcimi údajmi bola použitá najhoršia zaznamenaná hodnota. Stupnica BFI bod 3: 0 = žiadna únava až 10 = maximálna únava akú si dokážete predstaviť
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel test

Otvorené predĺženie (Open-label extension, OLE)

Štúdia 205203 bola 20-týždňové otvorené predĺženie štúdie 200622. Liečbu HES bolo možné upraviť podľa miestnej štandardnej starostlivosti pri zachovaní liečby mepolizumabom v dávke 300 mg začínajúcej v 4. týždni. V tejto štúdii bol účinok liečby mepolizumabom na zníženie vzplanutí HES hlásených počas štúdie 200622 zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe mepolizumabom v štúdii 205203, v ktorej sa u 94 % (47/50) pacientov nevyskytlo žiadne vzplanutie. 72 pacientov vyžadovalo OCS počas 0. až 4. týždňa OLE, 28 % pacientov dosiahlo priemerné zníženie dennej dávky OCS o ≥ 50 % počas 16. až 20. týždňa.

Pediatrická populácia

Ťažká refraktérna eozinofilná astma

V štúdii MEA115588 a v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii 200862 bolo 34 dospievajúcich (12- až 17-ročných). U týchto 34 osôb bolo 12 osobám podávané placebo, 9 osobám bol mepolizumab podávaný intravenózne v dávke 75 mg a 13 osobám bol podávaný subkutánne v dávke 100 mg. V kombinovanej analýze týchto štúdií sa u dospievajúcich, ktorí boli liečení mepolizumabom, v porovnaní s tými, ktorým bolo podávané placebo, pozorovalo 40 % zníženie výskytu klinicky závažných exacerbácií (pomer výskytu (rate ratio) 0,60; 95 % IS: 0,17; 2,10).

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (EGPA)

Nie sú dostupné klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

HES

Štyria dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov) boli zaradení do štúdie 200622; jeden dospievajúci dostával mepolizumab 300 mg a 3 dospievajúci dostávali placebo počas 32 týždňov. U jedného dospievajúceho liečeného mepolizumabom sa v 32-týždňovej štúdii 200622 nevyskytlo žiadne vzplanutie HES. Všetci 4 dospievajúci, ktorí ukončili štúdiu 200622, pokračovali v 20-týždňovej otvorenej predĺženej štúdii 205203, v ktorej sa u jedného zo 4 dospievajúcich vyskytlo vzplanutie HES.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánnom podávaní pacientom s astmou a CRSwNP vykazoval mepolizumab približne dávkovo úmernú farmakokinetiku v rozmedzí dávok od 12,5 mg do 250 mg. Subkutánne podaný mepolizumab v dávke 300 mg mal približne trojnásobnú systémovú expozíciu ako mepolizumab v dávke 100 mg.

Absorpcia

Po subkutánnom podávaní zdravým osobám alebo pacientom s astmou sa mepolizumab absorboval pomaly, s mediánom času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}), pohybujúcim sa od 4 do 8 dní.

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky do brucha, stehna alebo ramena zdravých osôb bola absolútna biologická dostupnosť mepolizumabu 64 %, 71 % a 75 %, v uvedenom poradí. U pacientov s astmou sa absolútna biologická dostupnosť mepolizumabu podaného subkutánne do ramena pohybovala v rozmedzí od 74 do 80 %. Po opakovanom subkutánnom podávaní dávky jedenkrát za 4 týždne dochádza približne k dvojnásobnej kumulácii mepolizumabu v rovnovážnom stave.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní jednorazovej dávky pacientom s astmou sa mepolizumab distribuuje s priemerným distribučným objemom 55 až 85 ml/kg.

Biotransformácia

Mepolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 degradovaná proteolytickými enzýmami, ktoré sa v tele vyskytujú v hojnej miere a ich výskyt sa neobmedzuje na tkanivo pečene.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní jednorazovej dávky pacientom s astmou sa priemerný systémový klírens (CL) pohyboval v rozmedzí od 1,9 do 3,3 ml/deň/kg, s priemerným terminálnym polčasom približne 20 dní. Po subkutánnom podaní mepolizumabu sa priemerný terminálny polčas ($t_{1/2}$) pohyboval v rozmedzí od 16 do 22 dní. V populačnej farmakokinetickej analýze bol odhadovaný systémový klírens mepolizumabu 3,1 ml/deň/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje získané u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) naprieč všetkými klinickými štúdiami (N = 90). V populačnej farmakokinetickej analýze sa však nepreukázal vplyv veku na farmakokinetiku mepolizumabu pri vekovom rozmedzí 12 až 82 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mepolizumabu. Na základe populačných farmakokinetických analýz nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s hodnotami klírensu kreatinínu medzi 50 - 80 ml/min. K dispozícii je obmedzené množstvo údajov získaných u pacientov s hodnotami klírensu kreatinínu < 50 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku mepolizumabu. Keďže mepolizumab je degradovaný hojne sa vyskytujúcimi proteolytickými enzýmami, ktorých výskyt sa neobmedzuje na tkanivo pečene, zmeny funkcie pečene pravdepodobne nemajú vplyv na elimináciu mepolizumabu.

Pediatrická populácia

Ťažká eozinofilná astma a HES

K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje získané v pediatrickej populácii (59 pacientov s eozinofilnou ezofagitídou, 55 pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou a 1 pacient s HES). Farmakokinetika intravenózne podávaného mepolizumabu sa hodnotila pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy v pediatrickej štúdii vykonanej u pacientov vo veku 2 - 17 rokov s eozinofilnou ezofagitídou. Farmakokinetiku v pediatrickej populácii bolo možné z veľkej miery odvodiť od farmakokinetiky u dospelých, po zohľadnení telesnej hmotnosti. Farmakokinetika mepolizumabu u dospievajúcich pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou alebo HES zahrnutých v štúdiách fázy 3 sa zhodovala s tou, ktorá sa zistila u dospelých (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika v pediatrickej populácii po subkutánnom podávaní u pacientov vo veku 6 až 11 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou sa skúmala v otvorenej, nekontrolovanej štúdii trvajúcej 12 týždňov. Farmakokinetika v pediatrickej populácii sa vo

všeobecnosti zhodovala s tou, ktorá sa zistila u dospelých a dospievajúcich, po zohľadnení telesnej hmotnosti a biologickej dostupnosti. Absolútna biologická dostupnosť po subkutánnom podaní je zrejme úplná v porovnaní so 76 % absolútnou biologickou dostupnosťou pozorovanou u dospelých a dospievajúcich. Expozícia po subkutánnom podávaní buď 40 mg dávky (pri telesnej hmotnosti < 40 kg), alebo 100 mg dávky (pri telesnej hmotnosti ≥ 40 kg) bola 1,32-násobne a 1,97-násobne vyššia ako expozícia pozorovaná u dospelých pri 100 mg dávke.

Na základe farmakokinetického (FK) modelovania a simulácie, ktoré skúmali dávkovací režim so 40 mg dávkou podávanou subkutánne jedenkrát za 4 týždne u 6- až 11-ročných detí s telesnou hmotnosťou v širokom rozmedzí od 15 do 70 kg, sa predpokladá, že expozícia dosiahnutá pri tomto dávkovacom režime sa udrží na hodnote v priemere do 38 % vyššej ako je expozícia dosiahnutá u dospelých pri 100 mg dávke. Tento dávkovací režim sa považuje za prijateľný vzhľadom na široký terapeutický index mepolizumabu.

EGPA

Farmakokinetika mepolizumabu u detí (vo veku 6 až 17 rokov) s EGPA bola stanovená pomocou modelovania a simulácie na základe farmakokinetiky u iných eozinofilných ochorení a predpokladá sa, že bude zhodná s farmakokinetikou sledovanou u detí s ťažkou eozinofilnou astmou. Na základe odporúčaného dávkovania u detí vo veku 6 až 11 rokov v širokom hmotnostnom rozmedzí 15 – 70 kg sa predpokladá, že expozícia zostane na priemerne do 26 % expozície u dospelých s dávkou 300 mg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže mepolizumab je monoklonálna protilátka, neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity ani karcinogenity.

Toxikologické a/alebo farmakologické štúdie na zvieratách

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti alebo štúdií toxicity po opakovanom podávaní opiciam, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Intravenózne a subkutánne podávanie opiciam sa spájalo so znížením počtu eozinofilov v periférnej krvi a v pľúcach, pričom sa nezistili žiadne toxikologické nálezy.

Predpokladá sa, že eozinofily sú zapojené do reakcií imunitného systému na niektoré parazitárne infekcie. Štúdie vykonané na myšiach, ktoré boli liečené protilátkami proti IL-5 alebo ktoré mali geneticky podmienený deficit IL-5 alebo eozinofilov, nepreukázali zhoršenú schopnosť zbaviť sa parazitárnych infekcií. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Fertilita

V štúdiu fertility a celkovej reprodukčnej toxicity na myšiach, vykonanej s analogickou protilátkou, ktorá inhibuje IL-5 u myší, sa nepozorovalo narušenie fertility. Táto štúdia nezahŕňala hodnotenie vplyvu na vrh alebo funkčnosť potomkov.

Gravidita

U opíc nemal mepolizumab žiadny vplyv na graviditu alebo na embryonálny/fetálny a postnatálny vývoj (vrátane imunitnej funkcie) potomkov. Skúšky overujúce malformácie vnútorných orgánov alebo kostry sa nevykonali. Údaje získané u opíc rodu *Cynomolgus* preukazujú, že mepolizumab prechádza placentou. Koncentrácie mepolizumabu boli približne 1,2- až 2,4-násobne vyššie u mláďat ako u matiek počas niekoľkých mesiacov po pôrode a neovplyvnili imunitný systém mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného lieku je preukázaná na 8 hodín pri uchovávaní do 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď, pokiaľ spôsob rekonštitúcie nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania rekonštituovaného lieku je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka z číreho, bezfarebného skla typu I, s brómbutylovou gumovou zátkou a šedou hliníkovou obrubou s umelohmotným vyklápacím viečkom, obsahujúca 100 mg prášku na injekčný roztok.

Veľkosti balenia:

1 injekčná liekovka

Multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) injekčné liekovky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia sa musí uskutočniť v aseptických podmienkach.

Pokyny na rekonštitúciu týkajúce sa každej injekčnej liekovky

1. **Rekonštituujte obsah injekčnej liekovky pridaním 1,2 ml sterilnej vody na injekcie**, pričom prednostne použite 2 až 3 ml injekčnú striekačku s injekčnou ihlou veľkosti 21G. Prúd sterilnej vody má smerovať kolmo do stredu lyofilizovanej pórovitej hmoty. Počas rekonštitúcie nechajte injekčnú liekovku postáť pri izbovej teplote, obsah injekčnej liekovky 10 sekúnd jemne premiešavajte krúživým pohybom, potom ho nechajte 15 sekúnd stáť a tento postup opakujte, kým sa prášok nerozpustí.

*Poznámka: Rekonštituovaný roztok sa počas prípravy **nesmie pretrepávať**, pretože môže dôjsť k speneniu alebo vyzrážaniu lieku. Rekonštitúcia je zvyčajne ukončená v priebehu 5 minút po pridaní sterilnej vody, ale môže trvať aj dlhšie.*

2. Ak sa na rekonštitúciu Nucaly použije mechanická pomôcka na rekonštitúciu (miešadlo), rekonštitúcia sa môže vykonať premiešavaním pri rýchlosti 450 otáčok za minútu (rpm) trvajúcim najviac 10 minút. Prípadne je prijateľné premiešavanie pri rýchlosti 1 000 rpm trvajúce najviac 5 minút.
3. Po rekonštitúcii a pred použitím sa má Nucala zrakom skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a čírostí. Roztok má byť číry až opalescentný a bezfarebný až svetložltý alebo svetlohnedý, bez viditeľných častíc. Malé vzduchové bublinky sa však očakávajú a sú prijateľné. Ak v roztoku zostanú cudzorodé častice alebo ak roztok vyzerá zakalený alebo mliečny, nesmie sa použiť.
4. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije ihneď, musí sa:
 - chrániť pred slnečným žiarením,
 - uchovávať pri teplote do 30 °C, chrániť pred mrazom,
 - zlikvidovať, ak sa nepoužije do 8 hodín od rekonštitúcie.

Pokyny na podávanie 100 mg dávky

1. Na subkutánne podanie sa má prednostne použiť 1 ml polypropylénová injekčná striekačka s nasadenou jednorazovou injekčnou ihlou veľkosti 21G až 27G x 0,5 palca (13 mm).
2. Tesne pred podaním odoberte 1 ml rekonštituovanej Nucaly. Rekonštituovaný roztok nepretrepávajte, pretože by mohlo dôjsť k speneniu alebo vyzrážaniu lieku.
3. Podajte 1 ml injekčného roztoku (čo zodpovedá 100 mg mepolizumabu) subkutánne do hornej časti ramena, do stehna alebo do brucha.

Ak je na podanie predpísanej dávky potrebná viac ako jedna injekčná liekovka, opakujte kroky 1 až 3. Odporúča sa, aby jednotlivé miesta vpichu boli vzdialené najmenej 5 cm od seba.

Pokyny na podávanie 40 mg dávky

1. Na subkutánne podanie sa má prednostne použiť 1 ml polypropylénová injekčná striekačka s nasadenou jednorazovou injekčnou ihlou veľkosti 21G až 27G x 0,5 palca (13 mm).
2. Tesne pred podaním odoberte 0,4 ml rekonštituovanej Nucaly. Rekonštituovaný roztok nepretrepávajte, pretože by mohlo dôjsť k speneniu alebo vyzrážaniu lieku. Zvyšný roztok zlikvidujte.
3. Podajte 0,4 ml injekčného roztoku (čo zodpovedá 40 mg mepolizumabu) subkutánne do hornej časti ramena, do stehna alebo do brucha.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1043/001

EU/1/15/1043/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. decembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. augusta 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A
VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Spojené štáty

alebo

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Spojené štáty

alebo

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth NH, 03801
Spojené štáty

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere.

1 naplnené pero.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

TU STLAČTE A OTVORTE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Pero uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávaní mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala pero

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**OZNAČENIE VONKAJŠEJ ŠKATUĽKY PRE MULTIBALENIE NAPLNENÝCH PIER
(S BLUE BOXOM)**

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere
Multibalenie: 3 (3 balenia po 1) naplnené perá
Multibalenie 9 (9 balení po 1) naplnených pier

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Pero uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávania mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 naplnené perá)

EU/1/15/1043/007 (9 x 1 naplnených pier)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala pero

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA – MULTIBALENIE NAPLNENÝCH PIER (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere.

1 naplnené pero. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie.

Len na jednorazové použitie.

TU STLAČTE A OTVORTE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Pero uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávaní mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala pero

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENÉHO PERA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Nucala 100 mg injekcia
mepolizumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1 naplnená injekčná striekačka.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

TU STLAČTE A OTVORTE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávanía mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala 100 mg injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**OZNAČENIE VONKAJŠEJ ŠKATUĽKY PRE MULTIBALENIE NAPLNENÝCH
INJEKČNÝCH STRIEKAČIEK (S BLUE BOXOM)**

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Multibalenie: 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky

Multibalenie: 9 (9 balení po 1) naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávania mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 naplnené injekčné striekačky)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 naplnených injekčných striekačiek)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala 100 mg injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA – MULTIBALENIE NAPLNENÝCH INJEKČNÝCH STRIEKAČIEK (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1 naplnená injekčná striekačka. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

TU STLAČTE A OTVORTE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávania mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala 100 mg injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Nucala 100 mg injekcia
mepolizumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 40 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1 naplnená injekčná striekačka.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

TU STLAČTE A OTVORTE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávanía mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala 40 mg injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE VONKAJŠEJ ŠKATUĽKY PRE MULTIBALENIE NAPLNENÝCH INJEKČNÝCH STRIEKAČIEK (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 40 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Multibalenie: 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávania mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala 40 mg injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA – MULTIBALENIE NAPLNENÝCH INJEKČNÝCH STRIEKAČIEK (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 40 mg mepolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj: sacharózu, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1 naplnená injekčná striekačka. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

TU STLAČTE A OTVORTE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Čas uchovávaní mimo chladničky nemá byť dlhší ako maximálne 7 dní, keď sa chráni pred svetlom a uchováva sa pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

nucala 40 mg injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Nucala 40 mg injekcia
mepolizumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽKA (JEDNOTLIVÉ BALENIA ZAHŔŇAJÚCE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg prášok na injekčný roztok
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg mepolizumabu (100 mg/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, heptahydrát hydrogenufosforečnanu sodného a polysorbát 80

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie po rekonštitúcii.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

TU STLAČTE A OTVORTE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA NA MULTIBALENIE (3 BALENIA PO 1 INJEKČNEJ LIEKOVKE - S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg prášok na injekčný roztok
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg mepolizumabu (100 mg/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, heptahydrát hydrogenufosforečnanu sodného a polysorbát 80

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

Multibalenie: 3 (3 balenia po 1) injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie po rekonštitúcii.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA (MULTIBALENIE LEN BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Nucala 100 mg prášok na injekčný roztok
mepolizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg mepolizumabu (100 mg/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného a polysorbát 80

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie po rekonštitúcii.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

TU STLAČTE A OTVORTE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1043/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Nucala 100 mg prášok na injekčný roztok
mepolizumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

mepolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nucala a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nucalu
3. Ako používať Nucalu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nucalu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podrobný návod na použitie

1. Čo je Nucala a na čo sa používa

Nucala obsahuje liečivo **mepolizumab**, *monoklonálnu protilátku*, ktorá je typom bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala špecifickú cieľovú látku v tele. Používa sa na liečbu **ťažkej astmy** a **EGPA** (eozinofilnej granulomatózy s polyangiitídou, Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších. Používa sa aj na liečbu **CRSwNP** (chronickej rinosinuitídy s nazálnymi polypmi, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps) a **HES** (hypereozinofilného syndrómu, Hypereosinophilic syndrome) u dospelých.

Mepolizumab, liečivo v Nucale, blokuje bielkovinu nazývanú *interleukín-5*. Blokovaním účinku tejto bielkoviny obmedzuje tvorbu nadmerného počtu eozinofilov v kostnej dreni a znižuje počet eozinofilov v krvnom obeh a v pľúcach.

Ťažká eozinofilná astma

Niektorí ľudia s ťažkou astmou majú priveľký počet *eozinofilov* (typ bielych krviniek) v krvi a v pľúcach. Tento stav sa nazýva *eozinofilná astma* - typ astmy, ktorú je možné liečiť Nucalou.

Nucala môže u vás alebo u vášho dieťaťa znížiť počet záchvatov astmy, ak už užívate lieky, napríklad vysoké dávky liekov podávaných pomocou inhalátorov, ale tieto lieky neudržia vašu astmu pod dostatočnou kontrolou.

Ak užívate lieky nazývané *perorálne (ústami užívané) kortikosteroidy*, liečba Nucalou tiež môže pomôcť znížiť ich dennú dávku, ktorú potrebujete na to, aby bola vaša astma kontrolovaná.

Chronická rinosinuitída s nazálnymi polypmi (CRSwNP)

CRSwNP je ochorenie, pri ktorom majú ľudia priveľký počet eozinofilov (druh bielych krviniek) v krvi a vo výstelkových tkanivách nosa a dutín. To môže spôsobiť príznaky ako napríklad upchatý nos a strata čuchu a tvorba mäkkých výrastkov na sliznici vo vnútri nosa (nazývané nazálne polypy).

Nucala znižuje počet eozinofilov v krvi a môže zmenšiť veľkosť polypov, zmierniť upchatie nosa a pomôcť predísť chirurgickému zákroku pre nazálne polypy.

Nucala môže tiež pomôcť znížiť potrebu užívania *perorálnych kortikosteroidov*, ktoré môžete potrebovať na to, aby boli vaše príznaky ochorenia kontrolované.

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (EGPA)

EGPA je ochorenie, pri ktorom majú ľudia priveľký počet *eozinofilov* (druh bielych krviniek) v krvi a tkanivách a tiež majú určitú formu *vaskulitídy*. To znamená, že majú zápal krvných ciev. Tento stav najčastejšie postihuje pľúca a vedľajšie nosové dutiny, ale často postihuje iné orgány, ako napríklad kožu, srdce a obličky.

Nucala môže kontrolovať a oddialiť objavenie sa týchto príznakov EGPA. Tento liek môže tiež pomôcť znížiť dennú dávku *perorálnych kortikosteroidov*, ktoré môžete potrebovať na to, aby boli vaše príznaky ochorenia kontrolované.

Hypereozinofilný syndróm (HES)

Hypereozinofilný syndróm je stav, pri ktorom majú ľudia vysoký počet *eozinofilov* (druh bielych krviniek) v krvi. Tieto bunky môžu poškodiť orgány v tele, predovšetkým srdce, pľúca, nervy a kožu. Nucala pomáha zmiernovať príznaky a predchádzať vzplanutiam. Ak užívate lieky často označované ako *perorálne kortikosteroidy*, Nucala môže tiež pomôcť znížiť dennú dávku, ktorú potrebujete na kontrolu príznakov/vzplanutí HES.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nucalu

Nepoužívajte Nucalu

- ak ste **alergický** na mepolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **porad'te sa so svojim lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Zhoršenie astmy

U niektorých ľudí sa počas liečby Nucalou môžu vyskytovať vedľajšie účinky súvisiace s astmou alebo sa ich astma môže zhoršiť.

➔ Ak je vaša astma nad'alej nekontrolovaná alebo sa zhorší po tom, ako začnete liečbu Nucalou, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Alergické reakcie a reakcie v mieste vpichu

Lieky tohto typu (*monoklonálne protilátky*) môžu spôsobiť závažné alergické reakcie, keď sa vpichnú do tela (pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak ste v minulosti mali podobnú reakciu na akúkoľvek injekciu alebo liek,

➔ **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám začnú podávať Nucalu**.

Infekcie spôsobené parazitmi

Nucala môže oslabiť vašu odolnosť proti infekciám spôsobeným parazitmi. Ak už máte infekciu spôsobenú parazitmi, treba ju vyliečiť predtým, ako začnete liečbu Nucalou. Ak žijete v oblasti, kde sú uvedené infekcie časté alebo ak do takejto oblasti cestujete:

➔ **porad'te sa so svojim lekárom**, ak si myslíte, že sa vás niečo z uvedeného môže týkať.

Deti a dospievajúci

Ťažká eozinofilná astma

Naplnené pero nie je určené na použitie u **detí mladších ako 12 rokov** na liečbu ťažkej eozinofilnej astmy.

V prípade detí vo veku 6 - 11 rokov kontaktujte svojho lekára, ktorý predpíše odporúčanú dávku Nucaly, ktorú bude podávať zdravotná sestra alebo lekár.

CRSwNP

Tento liek nie je určený na použitie u **detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov** na liečbu CRSwNP.

EGPA

Tento liek nie je určený na použitie u **detí mladších ako 6 rokov** na liečbu EGPA.

HES

Tento liek nie je určený na použitie u **dospievajúcich alebo detí mladších ako 18 rokov** na liečbu HES.

Iné lieky a Nucala

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Iné lieky na astmu, CRSwNP, EGPA alebo HES

- ✗ Po začatí liečby Nucalou **neprestávajte náhle užívať** vaše súčasné lieky na astmu, CRSwNP, EGPA alebo HES. Tieto lieky (najmä tie, ktoré sa nazývajú *perorálne kortikosteroidy*) sa musia vysadzovať postupne pod priamym dohľadom vášho lekára a v závislosti od reakcie vášho tela na liečbu Nucalou.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **porad'te sa so svojím lekárom** predtým, ako začnete používať tento liek.

Nie je známe, či zložky Nucaly môžu prejsť do materského mlieka. **Ak dojčíte, musíte sa so svojím lekárom poradiť** predtým, ako začnete používať Nucalu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by možné vedľajšie účinky Nucaly ovplyvnili vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Nucala obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg dávke, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Nucalu

Nucala sa podáva injekciou tesne pod kožu (*podkožnou injekciou*).

Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú, či si injekciu Nucaly môžete podávať vy sám alebo či vám ju môže podávať váš opatrovateľ. Ak je to vhodné, následne vám poskytnú zaškolenie, aby vám alebo vášmu opatrovateľovi ukázali správny spôsob použitia Nucaly.

Dieťom vo veku 6 až 11 rokov musí byť Nucala podaná doktorom, zdravotnou sestrou alebo zaškoleným opatrovateľom.

Ťažká eozinofilná astma

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších je 100 mg. Budete dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

CRSwNP

Odporúčaná dávka pre dospelých je 100 mg. Budete dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

EGPA

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších je 300 mg. Budete dostávať 3 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Deti s hmotnosťou 40 kg alebo viac:

Odporúčaná dávka je 200 mg. Budete dostávať 2 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Deti s hmotnosťou menej ako 40 kg:

Odporúčaná dávka je 100 mg. Budete dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

Miesta vpichu majú byť vzdialené najmenej 5 cm od seba.

HES

Odporúčaná dávka pre dospelých je 300 mg. Budete dostávať 3 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Miesta vpichu majú byť vzdialené najmenej 5 cm od seba.

Návod na použitie naplneného pera je uvedený na opačnej strane tejto písomnej informácie.

Ak použijete viac Nucaly, ako máte

Ak si myslíte, že ste si vpichli priveľké množstvo Nucaly, **porad'te sa so svojím lekárom**.

Ak vynecháte dávku Nucaly

Je potrebné, aby ste si vpichli alebo aby vám váš opatrovateľ vpichol ďalšiu dávku Nucaly hneď, ako si na to spomeniete. Ak si neuvedomíte, že ste vynechali dávku, pokiaľ nenastane čas podať ďalšiu dávku, tak si vpichnete iba túto ďalšiu plánovanú dávku. Ak si nie ste istý, čo máte urobiť, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Ukončenie liečby Nucalou

Neukončujte liečbu injekciami Nucaly, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Prerušenie alebo ukončenie liečby Nucalou môže spôsobiť návrat príznakov a záchvatov.

Ak sa vaše príznaky počas liečby injekciami Nucaly zhoršia,

→ obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky spôsobené Nucalou sú zvyčajne mierne až stredne závažné, ale občas môžu byť závažné.

Alergické reakcie

Niektorí ľudia môžu mať alergické reakcie alebo reakcie podobné alergii. Tieto reakcie môžu byť časté (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**). Zvyčajne sa vyskytnú v priebehu niekoľkých minút alebo hodín po podaní injekcie, ale niekedy sa príznaky môžu objaviť až o niekoľko dní neskôr.

Príznaky môžu zahŕňať:

- pocit zovretia hrudníka, kašeľ, ťažkosti s dýchaním
- mdlobu, závraty, pocit točenia hlavy (čo je spôsobené poklesom krvného tlaku)
- opuch očných viečok, tváre, pier, jazyka alebo úst
- žihľavku
- vyrážku

➔ Ak si myslíte, že môžete mať (alebo že vaše dieťa môže mať) takúto reakciu, **bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc**.

Ak ste v minulosti mali podobnú reakciu na akúkoľvek injekciu alebo na liek,

➔ **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) začnú podávať Nucalu.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté:

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- infekcia hrudníka - medzi jej príznaky môžu patriť kašeľ a horúčka (vysoká teplota)
- infekcia močových ciest (krv v moči, bolestivé a časté močenie, horúčka, bolesť v dolnej časti chrbta)
- bolesť v hornej časti brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit v hornej časti brucha)
- horúčka (vysoká teplota)
- ekzém (svrbivé červené škvrny na koži)
- reakcia v mieste vpichu (bolesť, začervenanie, opuch, svrbenie a pocit pálenia kože v okolí miesta podania injekcie)
- bolesť chrbta
- artralgia (bolesť kĺbov)
- faryngitída (bolesť v hrdle)
- kongescia nosovej sliznice (pocit upchatého nosa)

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- herpes zoster (pásový opar)

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- závažné alergické reakcie (*anafylaxia*)

➔ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nucalu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Nucalu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nucala v naplnenom pere sa môže vybrať z chladničky a uchovávať v neotvorenej škatuľke najviac 7 dní pri izbovej teplote (do 30 °C), keď sa chráni pred svetlom. Ak bola uchovávaná mimo chladničky viac ako 7 dní, zlikvidujte ju.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nucala obsahuje

Liečivo je mepolizumab.

Každé naplnené pero s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

Ďalšie zložky sú sacharóza, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, voda na injekcie.

Ako vyzerá Nucala a obsah balenia

Nucala sa dodáva vo forme 1 ml číreho až opalescenčného, bezfarebného až svetložltého až svetlohnedého roztoku v naplnenom pere na jednorazové použitie.

Nucala sa dodáva v balení obsahujúcom 1 naplnené pero alebo v multibalení obsahujúcom 3 x 1 naplnené perá alebo 9 x 1 naplnených pier.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Tel: + 353 (0)1 4955000

Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Podrobný návod na použitie naplneného pera

Podávajte jedenkrát za štyri týždne.

Dodržiujte nasledovné pokyny na použitie naplneného pera. Nedodržanie týchto pokynov môže ovplyvniť správnu funkciu naplneného pera. Je tiež potrebné, aby ste boli zaškolení na používanie naplneného pera. Nucala v naplnenom pere sa podáva **iba pod kožu** (subkutánne).

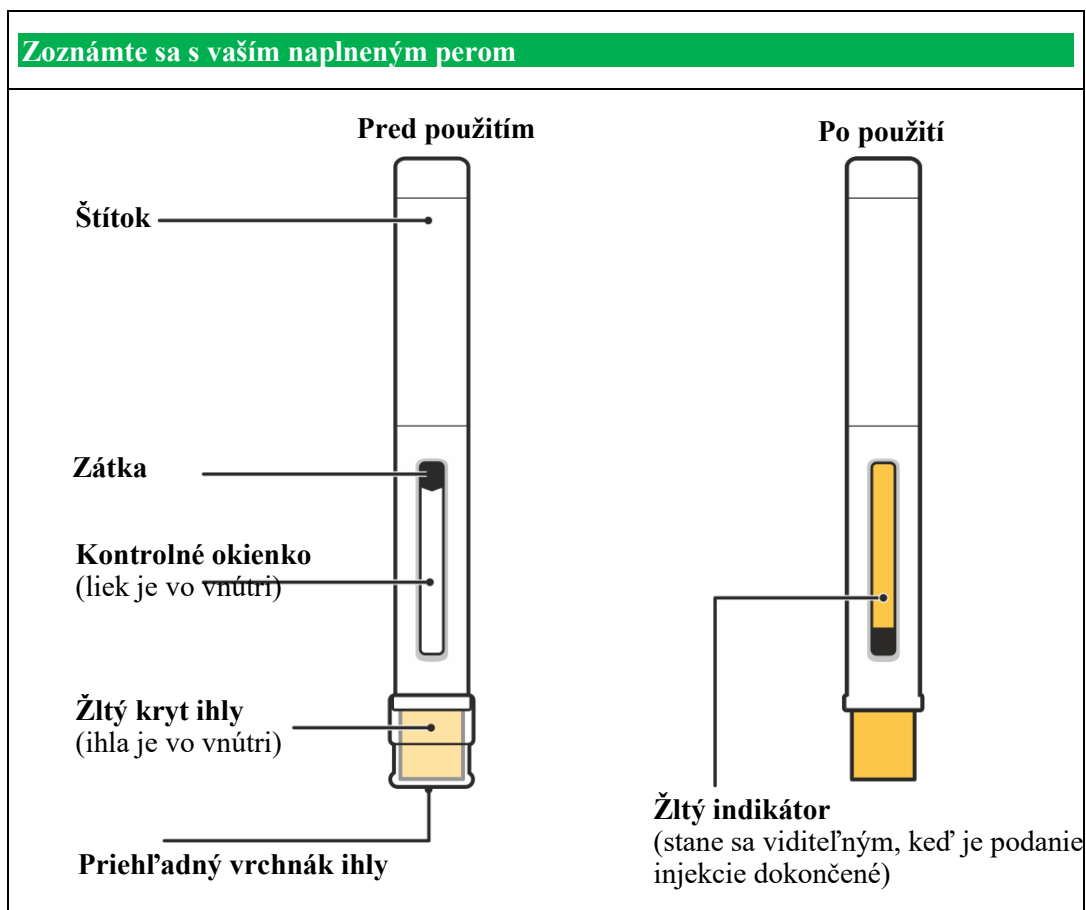
Ako uchovávať Nucalu

- Pred použitím uchovávajte v chladničke.
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Naplnené pero uchovávajte v škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- V prípade potreby sa naplnené pero môže uchovávať pri izbovej teplote, do 30 °C, najviac 7 dní, keď sa uchováva v pôvodnej škatuľke. Pero bezpečne zlikvidujte, ak bolo uchovávané mimo chladničky viac ako 7 dní.
- Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Predtým ako použijete Nucalu

Naplnené pero sa má použiť iba jedenkrát a potom sa má zlikvidovať.

- O Nucalu v naplnenom pere sa **nedel'te** s inou osobou.
- Perom **netraste**.
- Pero **nepoužite**, ak spadlo na tvrdý povrch.
- Pero **nepoužite**, ak javí známky poškodenia.
- Vrchnák ihly **neodstraňujte** až do času tesne pred podaním injekcie.



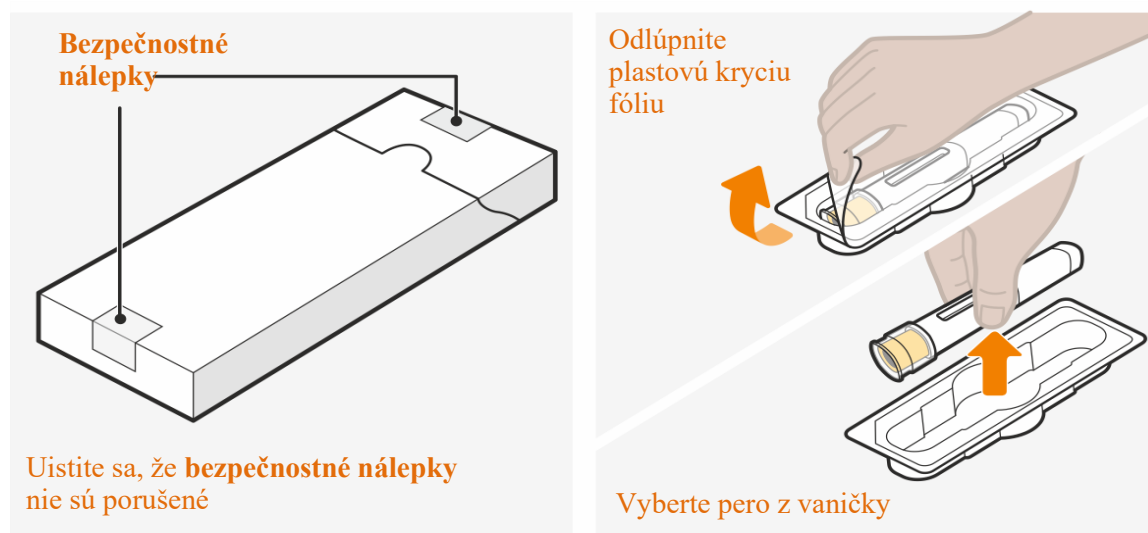
Prípravte sa

1. Pripravte si všetko potrebné

Nájdite si vhodný, dobre osvetlený a čistý povrch. Uistite sa, že máte na dosah:

- Nucalu v naplnenom pere
- tampón napustený alkoholom (nie je súčasťou balenia)
- gázový štvorec alebo vatový tampón (nie je súčasťou balenia)

2. Vyberte vaše naplnené pero

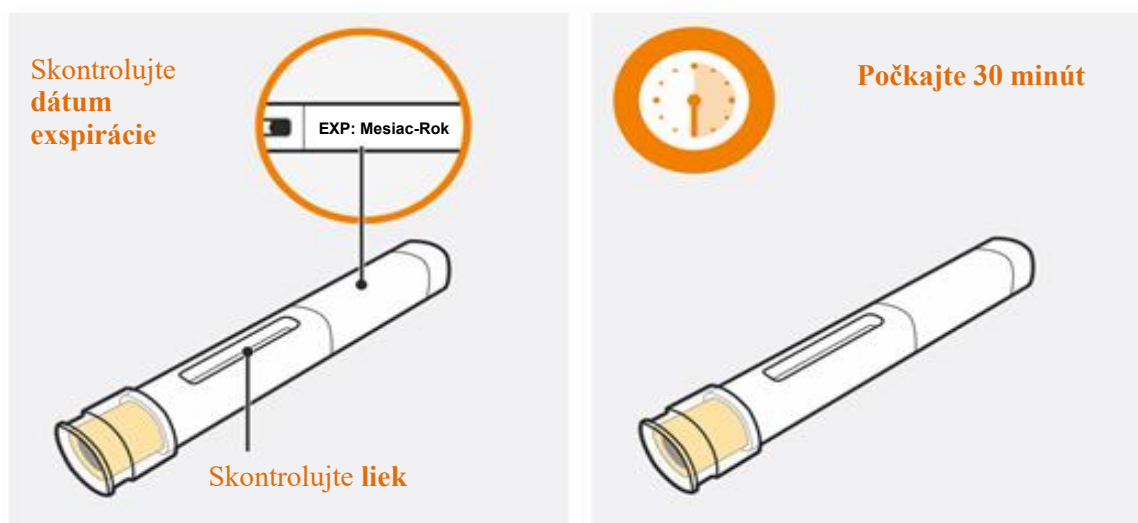


- Vyberte škatuľku z chladničky. Skontrolujte, či bezpečnostné nálepky nie sú porušené.
- Vytiahnite vaničku zo škatuľky.
- Odlúpnite kryciu fóliu z vaničky.
- Pero uchopte v strednej časti a opatrne ho vyberte z vaničky.
- Pero položte na čistý, rovný povrch, pri izbovej teplote, mimo priameho slnečného žiarenia a mimo dosahu detí.

Pero **nepoužite**, ak je bezpečnostná nálepka na škatuľke porušená.

Neodstráňte vrchnák ihly počas tohto kroku.

3. Pred použitím skontrolujte a počkajte 30 minút



- Skontrolujte dátum expirácie na štítku pera.
- Pozrite sa do kontrolného okienka, aby ste skontrolovali, či je tekutina číra (bez zakalenia alebo častíc) a bezfarebná až svetložltá až svetlohnedá.
- Výskyt jednej alebo viacerých vzduchových bubliniek je normálny.
- Počkajte 30 minút (a nie viac ako 8 hodín) predtým, ako pero použijete.

Pero **nepoužite**, ak uplynul dátum expirácie.

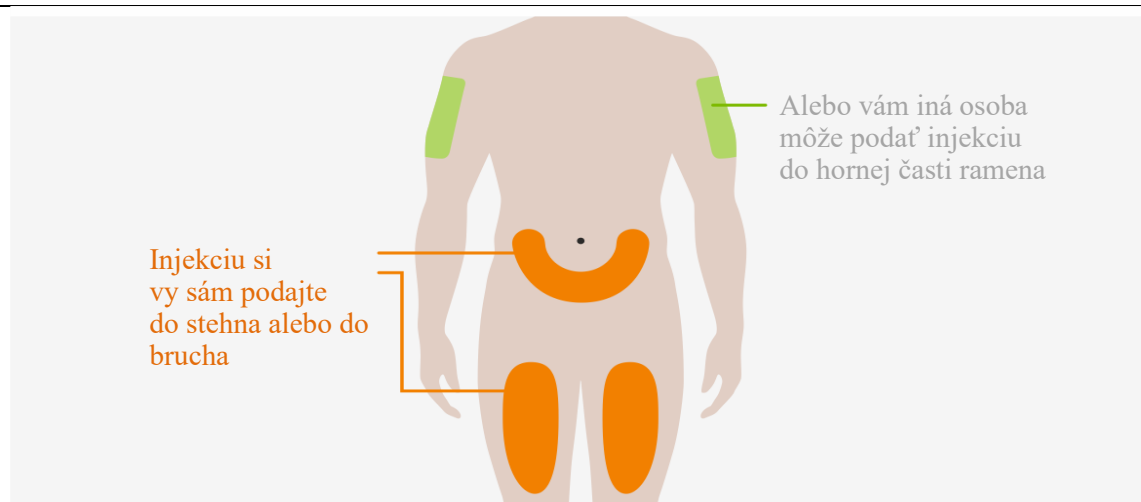
Neohrievajte pero v mikrovlnnej rúre, v horúcej vode ani pomocou priameho slnečného žiarenia.

Nepodajte si injekciu, ak je roztok zakalený alebo má zmenenú farbu, alebo obsahuje častice.

Pero **nepoužite**, ak bolo ponechané mimo škatuľky viac ako 8 hodín.

Neodstráňte vrchnák ihly počas tohto kroku.

4. Zvoľte si miesto vpichu

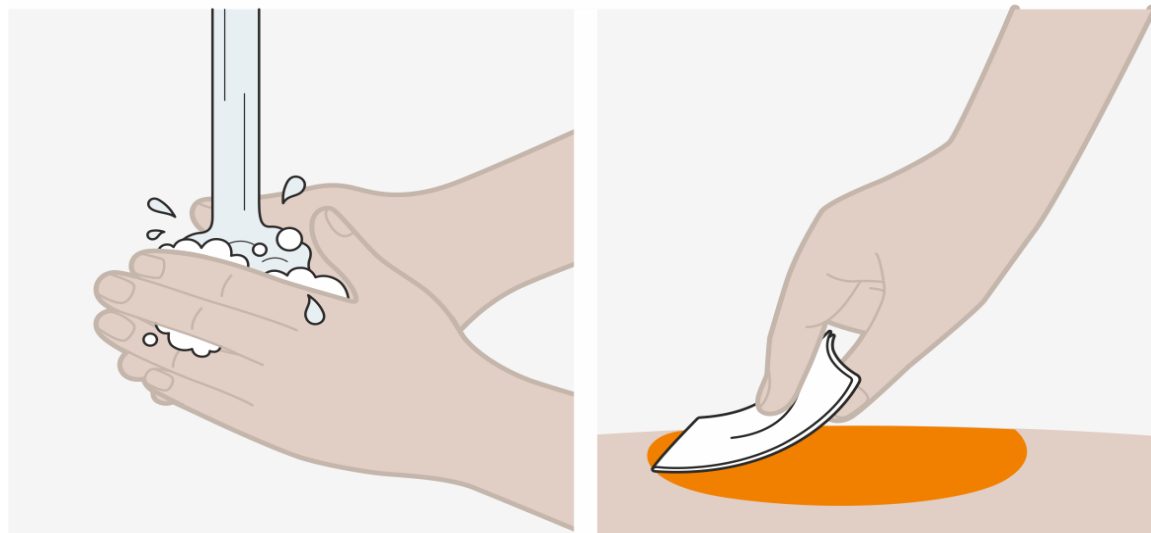


- Injekciu Nucaly si môžete podať do stehna alebo do brucha.
- Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže vám ju podať aj do hornej časti ramena.
- Ak na dokončenie dávky potrebujete viac ako jednu injekciu, nechajte medzi jednotlivými

vpichmi vzdialenosť najmenej 5 cm.

Nepodajte si injekciu do miest, kde je koža pomliaždená, citlivá, červená alebo stvrdnutá.
Nepodajte si injekciu v okolí 5 cm od pupka.

5. Očistite miesto vpichu

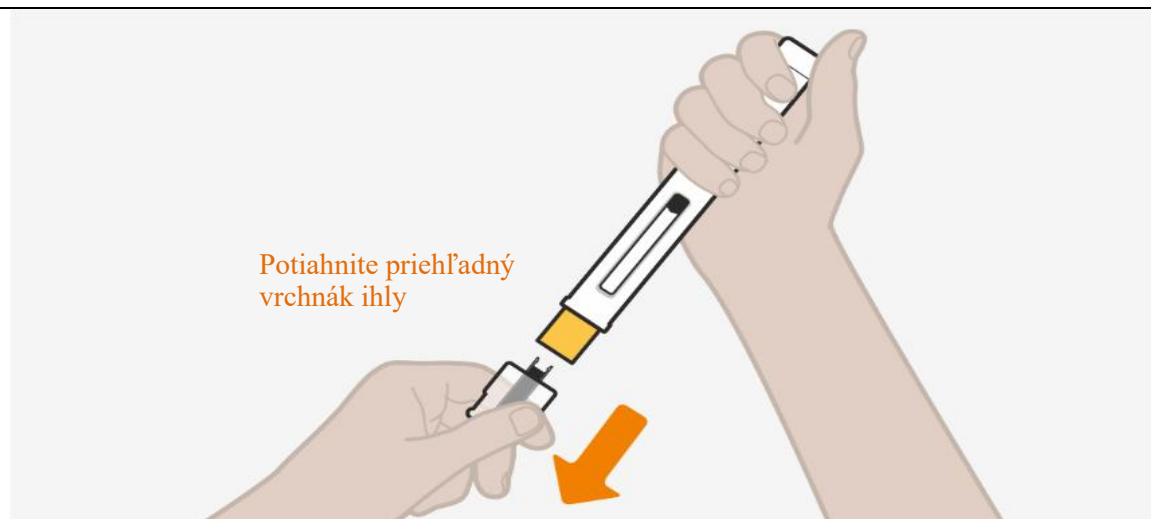


- Umyte si ruky mydlom a vodou.
- Očistite miesto vpichu tak, že kožu utriete tampónom napusteným alkoholom a necháte ju uschnúť na vzduchu.

Nedotknite sa znovu miesta vpichu, kým nebude podanie injekcie dokončené.

Podajte si injekciu

6. Odstráňte priehľadný vrchnák ihly

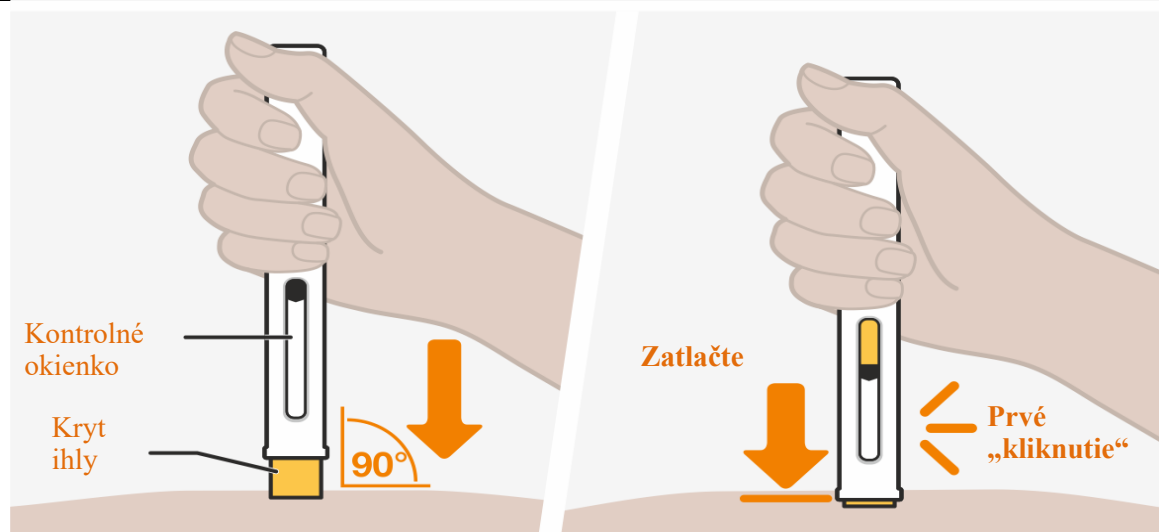


- Odstráňte priehľadný vrchnák ihly z pera tak, že ho v priamom smere silno potiahnete.
- Nerobte si starosti, ak na hrote ihly uvidíte kvapku tekutiny. Je to normálne.
- Podajte si injekciu ihneď po odstránení vrchnáka ihly a **vždy** do 5 minút.

Nedotknite sa prstami žltého krytu ihly. Mohlo by to aktivovať pero príliš skoro a spôsobiť poranenie ihlou.

Odstránený vrchnák ihly **nedávajte** naspäť na pero, pretože by sa mohlo náhodne začať podávanie injekcie.

7. Začnite si podávať injekciu

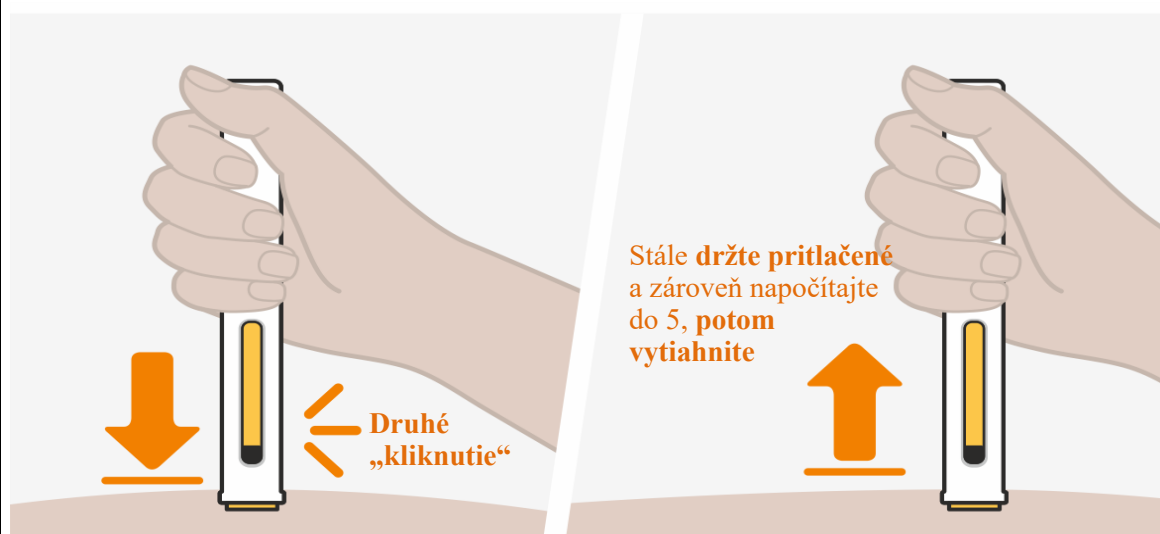


- Držte pero s kontrolným okienkom otočeným smerom k vám tak, aby ste ho videli, a so žltým krytom ihly smerujúcim nadol.
- Umiestnite pero priamo na miesto vpichu tak, aby sa žltý kryt ihly celou svojou plochou dotýkal povrchu kože, ako je zobrazené.
- Aby ste si začali podávať injekciu, zatlačte pero úplne nadol a držte ho pritlačené na koži. Žltý kryt ihly sa zasunie do pera.
- Mali by ste začuť prvé „kliknutie“, ktoré vás upozorní, že sa začalo podávanie injekcie.
- Počas vpichovania vašej dávky sa bude žltý indikátor posúvať nadol pozdĺž kontrolného okienka.

Počas tohto kroku **nevyťahnite** pero z kože, pretože by ste si nemuseli vpichnúť celú dávku lieku. Môže trvať až 15 sekúnd, kým bude podávanie injekcie dokončené.

Peru **nepoužite**, ak sa žltý kryt ihly nezasunie tak, ako je to opísané. Zlikvidujte ho (pozri 9. krok) a začnite znovu s novým perom.

8. Držte pero v rovnakej polohe, aby ste dokončili podávanie injekcie



- Pero stále držte pritlačené, kým nezačujete druhé „kliknutie“ a kým sa zátk a žltý indikátor neprestanú posúvať a nenaplní sa kontrolné okienko.
- Pero stále držte v rovnakej polohe a zároveň napočítajte do 5. Potom vytiahnite pero z kože.
- Ak **nezačujete** druhé „kliknutie“:
 - skontrolujte, či sa kontrolné okienko naplnilo žltým indikátorom.
 - ak si nie ste istý, držte pero pritlačené ďalších 15 sekúnd, aby ste si boli istý, že podávanie injekcie bolo dokončené.

Nevytiahnite pero, až kým si nebudete istý, že podávanie injekcie bolo dokončené.

- V mieste vpichu môžete zbrať malú kvapku krvi. Je to normálne. Ak je to potrebné, na miesto vpichu na chvíľu pritlačte vatový tampón alebo gázový štvorec.

Miesto vpichu **nemasírujte**.

Zlikvidujte

9. Zlikvidujte použité pero

- Zlikvidujte použité pero a vrchnák ihly v súlade s národnými požiadavkami. V prípade potreby sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- **Použité perá a vrchnáky ihliel uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.**

Písomná informácia pre používateľa

Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

mepolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nucala a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nucalu
3. Ako používať Nucalu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nucalu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podrobný návod na použitie

1. Čo je Nucala a na čo sa používa

Nucala obsahuje liečivo **mepolizumab**, *monoklonálnu protilátku*, ktorá je typom bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala špecifickú cieľovú látku v tele. Používa sa na liečbu **ťažkej astmy** a **EGPA** (eozinofilnej granulomatózy s polyangiitídou, Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších. Používa sa aj na liečbu **CRSwNP** (chronickej rinosinuitídy s nazálnymi polypmi, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps) a **HES** (hypereozinofilného syndrómu, Hypereosinophilic syndrome) u dospelých.

Mepolizumab, liečivo v Nucale, blokuje bielkovinu nazývanú *interleukín-5*. Blokovaním účinku tejto bielkoviny obmedzuje tvorbu nadmerného počtu eozinofilov v kostnej dreni a znižuje počet eozinofilov v krvnom obeh a v pľúcach.

Ťažká eozinofilná astma

Niektorí ľudia s ťažkou astmou majú priveľký počet *eozinofilov* (typ bielych krviniek) v krvi a v pľúcach. Tento stav sa nazýva *eozinofilná astma* - typ astmy, ktorú je možné liečiť Nucalou.

Nucala môže u vás alebo u vášho dieťaťa znížiť počet záchvatov astmy, ak už užívate lieky, napríklad vysoké dávky liekov podávaných pomocou inhalátorov, ale tieto lieky neudržia vašu astmu pod dostatočnou kontrolou.

Ak užívate lieky nazývané *perorálne (ústami užívané) kortikosteroidy*, liečba Nucalou tiež môže pomôcť znížiť ich dennú dávku, ktorú potrebujete na to, aby bola vaša astma kontrolovaná.

Chronická rinosinuitída s nazálnymi polypmi (CRSwNP)

CRSwNP je ochorenie, pri ktorom majú ľudia priveľký počet eozinofilov (druh bielych krviniek) v krvi a v tkanive vystielajúcom nos a dutiny. To môže spôsobiť príznaky ako napríklad upchatý nos a strata čuchu a tvorba mäkkých výrastkov na sliznici vo vnútri nosa (nazývané nazálne polypy).

Nucala znižuje počet eozinofilov v krvi a môže zmenšiť veľkosť vašich polypov, zmierniť upchatie nosa a pomôcť predísť chirurgickému zákroku pre nazálne polypy.

Nucala môže tiež pomôcť znížiť potrebu užívania perorálnych kortikosteroidov, ktoré môžete potrebovať na to, aby boli vaše príznaky ochorenia kontrolované.

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (EGPA)

EGPA je ochorenie, pri ktorom majú ľudia priveľký počet *eozinofilov* (druh bielych krviniek) v krvi a tkanivách a tiež majú určitú formu *vaskulitídy*. To znamená, že majú zápal krvných ciev. Tento stav najčastejšie postihuje pľúca a vedľajšie nosové dutiny, ale často postihuje iné orgány, ako napríklad kožu, srdce a obličky.

Nucala môže kontrolovať a oddialiť objavenie sa týchto príznakov EGPA. Tento liek môže tiež pomôcť znížiť dennú dávku *perorálnych kortikosteroidov*, ktoré môžete potrebovať na to, aby boli vaše príznaky ochorenia kontrolované.

Hypereozinofilný syndróm (HES)

Hypereozinofilný syndróm je stav, pri ktorom majú ľudia vysoký počet *eozinofilov* (druh bielych krviniek) v krvi. Tieto bunky môžu poškodiť orgány v tele, predovšetkým srdce, pľúca, nervy a kožu. Nucala pomáha zmiernovať príznaky a predchádzať vzplanutiam. Ak užívate lieky často označované ako *perorálne kortikosteroidy*, Nucala môže tiež pomôcť znížiť dennú dávku, ktorú potrebujete na kontrolu príznakov/vzplanutí HES.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nucalu

Nepoužívajte Nucalu

- ak ste **alergický** na mepolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **porad'te sa so svojim lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Zhoršenie astmy

U niektorých ľudí sa počas liečby Nucalou môžu vyskytovať vedľajšie účinky súvisiace s astmou alebo sa ich astma môže zhoršiť.

➔ Ak je vaša astma nad'alej nekontrolovaná alebo sa zhorší po tom, ako začnete liečbu Nucalou, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Alergické reakcie a reakcie v mieste vpichu

Lieky tohto typu (*monoklonálne protilátky*) môžu spôsobiť závažné alergické reakcie, keď sa vpichnú do tela (pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak ste v minulosti mali podobnú reakciu na akúkoľvek injekciu alebo liek,

➔ **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám začnú podávať Nucalu**.

Infekcie spôsobené parazitmi

Nucala môže oslabiť vašu odolnosť proti infekciám spôsobeným parazitmi. Ak už máte infekciu spôsobenú parazitmi, treba ju vyliečiť predtým, ako začnete liečbu Nucalou. Ak žijete v oblasti, kde sú uvedené infekcie časté alebo ak do takejto oblasti cestujete:

➔ **porad'te sa so svojim lekárom**, ak si myslíte, že sa vás niečo z uvedeného môže týkať.

Deti a dospievajúci

Ťažká eozinofilná astma

Naplnená injekčná striekačka nie je určená na použitie u **detí mladších ako 12 rokov** na liečbu ťažkej eozinofilnej astmy.

V prípade detí vo veku 6 - 11 rokov kontaktujte svojho lekára, ktorý predpíše odporúčanú dávku Nucaly, ktorú bude podávať zdravotná sestra alebo lekár.

CRSwNP

Tento liek nie je určený na použitie u **detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov** na liečbu CRSwNP.

EGPA

Tento liek nie je určený na použitie u **detí mladších ako 6 rokov** na liečbu EGPA.

HES

Tento liek nie je určený na použitie u **dospievajúcich alebo detí mladších ako 18 rokov** na liečbu HES.

Iné lieky a Nucala

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Iné lieky na astmu, CRSwNP, EGPA alebo HES

- ✗ Po začatí liečby Nucalou **neprestávajte náhle užívať** vaše súčasné lieky astmu, CRSwNP, EGPA alebo HES. Tieto lieky (najmä tie, ktoré sa nazývajú *perorálne kortikosteroidy*) sa musia vysadzovať postupne pod priamym dohľadom vášho lekára a v závislosti od reakcie vášho tela na liečbu Nucalou.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **porad'te sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete používať tento liek.

Nie je známe, či zložky Nucaly môžu prejsť do materského mlieka. **Ak dojčíte, musíte sa so svojim lekárom poradiť** predtým, ako začnete používať Nucalu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by možné vedľajšie účinky Nucaly ovplyvnili vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Nucala obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg dávke, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Nucalu

Nucala sa podáva injekciou tesne pod kožu (*podkožnou injekciou*).

Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú, či si injekciu Nucaly môžete podávať vy sám alebo či vám ju môže podávať váš opatrovatel'. Ak je to vhodné, následne vám poskytnú zaškolenie, aby vám alebo vášmu opatrovatel'ovi ukázali správny spôsob použitia Nucaly.

Dieťom vo veku 6 až 11 rokov musí byť Nucala podaná doktorom, zdravotnou sestrou alebo zaškoleným opatrovateľom.

Ťažká eozinofilná astma

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších je 100 mg. Budete dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

CRSwNP

Odporúčaná dávka pre dospelých je 100 mg. Budete dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

EGPA

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších je 300 mg. Budete dostávať 3 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Deti s hmotnosťou 40 kg alebo viac:

Odporúčaná dávka je 200 mg. Budete dostávať 2 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Deti s hmotnosťou menej ako 40 kg:

Odporúčaná dávka je 100 mg. Budete dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

Miesta vpichu majú byť vzdialené najmenej 5 cm od seba.

HES

Odporúčaná dávka pre dospelých je 300 mg. Budete dostávať 3 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Miesta vpichu majú byť vzdialené najmenej 5 cm od seba.

Návod na použitie naplnenej injekčnej striekačky je uvedený na opačnej strane tejto písomnej informácie.

Ak použijete viac Nucaly, ako máte

Ak si myslíte, že ste si vpichli priveľké množstvo Nucaly, **porad'te sa so svojím lekárom**.

Ak vynecháte dávku Nucaly

Je potrebné, aby ste si vpichli alebo aby vám váš opatrovateľ vpichol ďalšiu dávku Nucaly hneď, ako si na to spomeniete. Ak si neuvedomíte, že ste vynechali dávku, pokým nenastane čas podať ďalšiu dávku, tak si vpichnete iba túto ďalšiu plánovanú dávku. Ak si nie ste istý, čo máte urobiť, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ukončenie liečby Nucalou

Neukončujte liečbu injekciami Nucaly, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Prerušenie alebo ukončenie liečby Nucalou môže spôsobiť návrat príznakov a záchvatov.

Ak sa vaše príznaky počas liečby injekciami Nucaly zhoršia,

➔ obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Vedľajšie účinky spôsobené Nucalou sú zvyčajne mierne až stredne závažné, ale občas môžu byť závažné.

Alergické reakcie

Niektorí ľudia môžu mať alergické reakcie alebo reakcie podobné alergii. Tieto reakcie môžu byť časté (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**). Zvyčajne sa vyskytnú v priebehu niekoľkých minút alebo hodín po podaní injekcie, ale niekedy sa príznaky môžu objaviť až o niekoľko dní neskôr.

Príznaky môžu zahŕňať:

- pocit zovretia hrudníka, kašeľ, ťažkosti s dýchaním
- mdlobu, závraty, pocit točenia hlavy (čo je spôsobené poklesom krvného tlaku)
- opuch očných viečok, tváre, pier, jazyka alebo úst
- žihľavku
- vyrážku

➔ Ak si myslíte, že môžete mať (alebo že vaše dieťa môže mať) takúto reakciu, **bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc**.

Ak ste v minulosti mali podobnú reakciu na akúkoľvek injekciu alebo na liek,

➔ **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) začnú podávať Nucalu.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté:

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- infekcia hrudníka - medzi jej príznaky môžu patriť kašeľ a horúčka (vysoká teplota)
- infekcia močových ciest (krv v moči, bolestivé a časté močenie, horúčka, bolesť v dolnej časti chrbta)
- bolesť v hornej časti brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit v hornej časti brucha)
- horúčka (vysoká teplota)
- ekzém (svrbivé červené škvrny na koži)
- reakcia v mieste vpichu (bolesť, začervenanie, opuch, svrbenie a pocit pálenia kože v okolí miesta podania injekcie)
- bolesť chrbta
- artralgia (bolesť kĺbov)
- faryngitída (bolesť v hrdle)
- kongescia nosovej sliznice (pocit upchatého nosa)

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- herpes zoster (pásový opar)

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- závažné alergické reakcie (*anafylaxia*)

➔ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nucalu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Nucalu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nucala v naplnenej injekčnej striekačke sa môže vybrať z chladničky a uchovávať v neotvorenej škatuľke najviac 7 dní pri izbovej teplote (do 30 °C), keď sa chráni pred svetlom. Ak bola uchovávaná mimo chladničky viac ako 7 dní, zlikvidujte ju.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nucala obsahuje

Liečivo je mepolizumab.

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 1 ml obsahuje 100 mg mepolizumabu.

Ďalšie zložky sú sacharóza, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, voda na injekcie.

Ako vyzerá Nucala a obsah balenia

Nucala sa dodáva vo forme 1 ml číreho až opalescenčného, bezfarebného až svetložltého až svetlohnedého roztoku v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie.

Nucala sa dodáva v balení obsahujúcom 1 naplnenú injekčnú striekačku alebo v multibaleníach obsahujúcich 3 x 1 naplnené injekčné striekačky alebo 9 x 1 naplnených injekčných striekačiek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Tel: + 353 (0)1 4955000

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Podrobný návod na použitie 100 mg naplnenej injekčnej striekačky

Podávajte jedenkrát za štyri týždne.

Dodržujte nasledovné pokyny na použitie naplnenej injekčnej striekačky. Nedodržanie týchto pokynov môže ovplyvniť správnu funkciu naplnenej injekčnej striekačky. Je tiež potrebné, aby ste boli zaškolený na používanie naplnenej injekčnej striekačky. Nucala v naplnenej injekčnej striekačke sa podáva **iba pod kožu** (subkutánne).

Ako uchovávať Nucalu

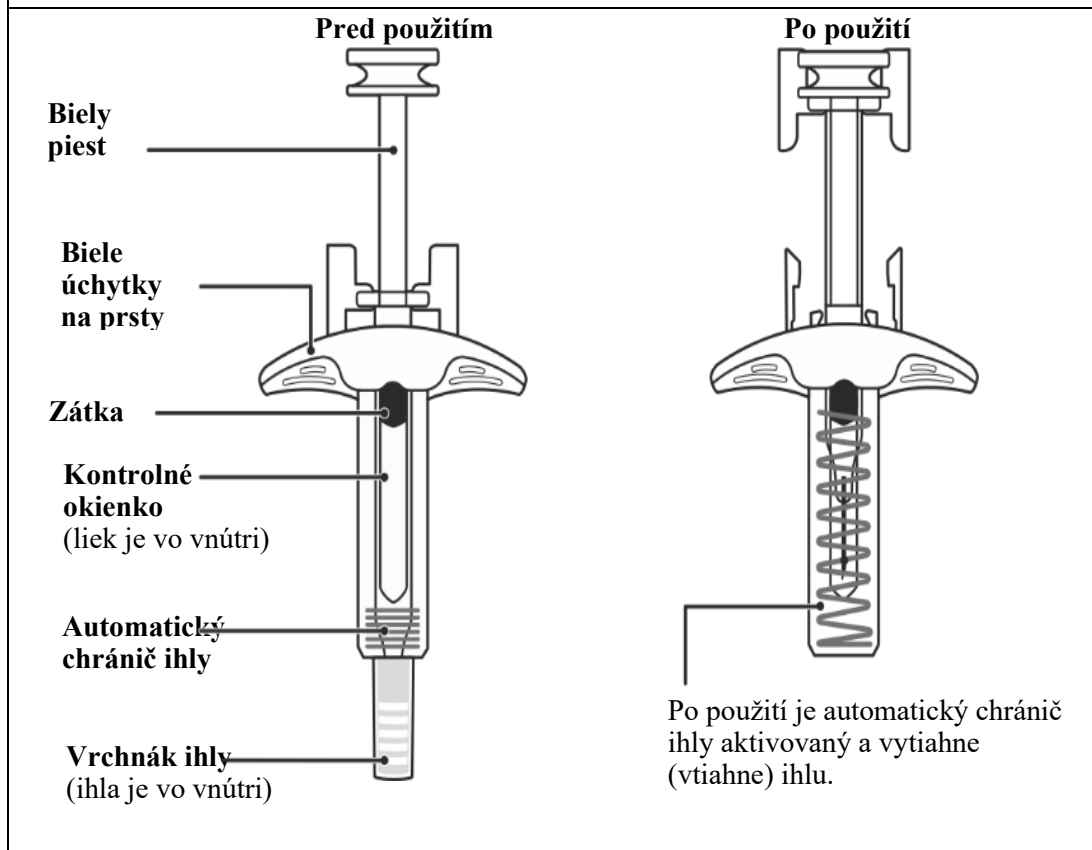
- Pred použitím uchováajte v chladničke.
- Neuchováajte v mrazničke.
- Naplnenú injekčnú striekačku uchováajte v škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- V prípade potreby sa naplnená injekčná striekačka môže uchovávať pri izbovej teplote, do 30 °C, najviac 7 dní, keď sa uchováva v pôvodnej škatuľke. Naplnenú injekčnú striekačku bezpečne zlikvidujte, ak bola uchovávaná mimo chladničky viac ako 7 dní.
- Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Predtým ako použijete Nucalu

Naplnená injekčná striekačka sa má použiť iba jedenkrát a potom sa má zlikvidovať.

- O Nucalu v naplnenej injekčnej striekačke sa **nedel'te** s inou osobou.
- Injekčnou striekačkou **netraste**.
- Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak spadla na tvrdý povrch.
- Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak javí známky poškodenia.
- Vrchnák ihly **neodstraňujte** až do času tesne pred podaním injekcie.

Zoznámte sa s vašou naplnenou injekčnou striekačkou



Prípravte sa

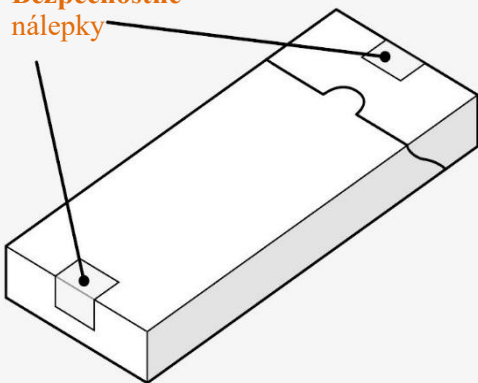
1. Pripravte si všetko potrebné

Nájdite si vhodný, dobre osvetlený a čistý povrch. Uistite sa, že máte na dosah:

- Nucaľu v naplnenej injekčnej striekačke
- tampón napustený alkoholom (nie je súčasťou balenia)
- gázový štvorec alebo vatový tampón (nie je súčasťou balenia)

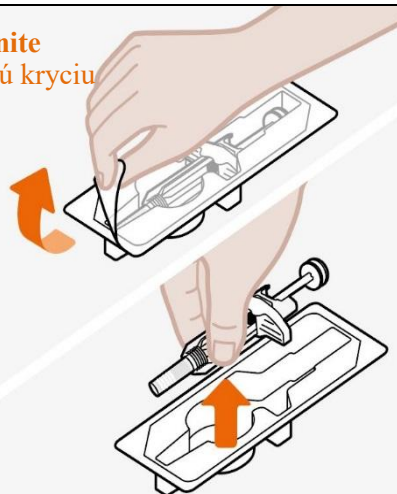
2. Vyberte vašu naplnenú injekčnú striekačku

Bezpečnostné nálepky



Uistite sa, že **bezpečnostné nálepky** nie sú porušené

Odlúpnite
plastovú kryciu
fóliu



Vyberte injekčnú striekačku z vaničky

- Vyberte škatuľku z chladničky. Skontrolujte, či bezpečnostné nálepky nie sú porušené.
- Vytiahnite vaničku zo škatuľky.
- Odlúpnite kryciu fóliu z vaničky.
- Injekčnú striekačku uchopíte v strednej časti a opatrne ju vyberte z vaničky.
- Injekčnú striekačku položte na čistý, rovný povrch, pri izbovej teplote, mimo priameho slnečného žiarenia a mimo dosahu detí.

Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak je bezpečnostná nálepka na škatuľke porušená.
Neodstráňte vrchnák ihly počas tohto kroku.

3. Pred použitím skontrolujte a počkajte 30 minút

EXP: Mesiac-Rok

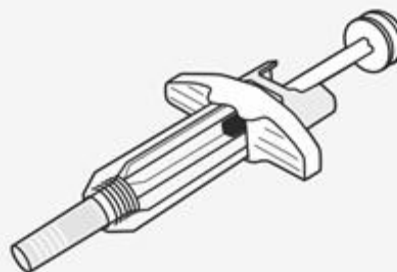
Skontrolujte
dátum
expirácie



Skontrolujte liek



Počkajte 30 minút



- Skontrolujte dátum expirácie na štítku injekčnej striekačky.
- Pozrite sa do kontrolného okienka, aby ste skontrolovali, či je tekutina číra (bez zakalenia alebo častíc) a bezfarebná až svetložltá až svetlohnedá.
- Výskyt jednej alebo viacerých vzduchových bubliniek je normálny.
- Počkajte 30 minút (a nie viac ako 8 hodín) predtým, ako injekčnú striekačku použijete.

Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak uplynul dátum expirácie.

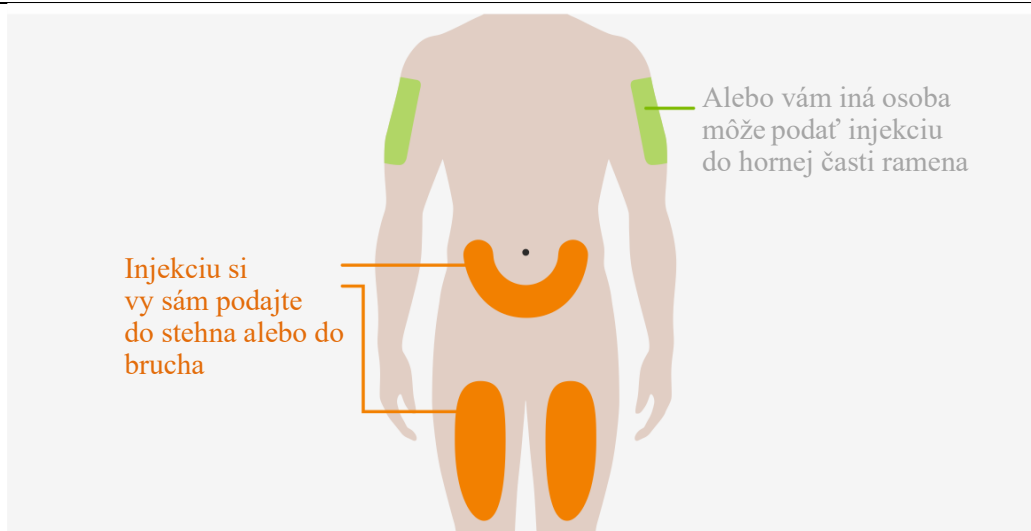
Neohrievajte injekčnú striekačku v mikrovlnnej rúre, v horúcej vode ani pomocou priameho slnečného žiarenia.

Nepodajte si injekciu, ak je roztok zakalený alebo má zmenenú farbu alebo obsahuje častice.

Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak bola ponechaná mimo škatulky viac ako 8 hodín.

Neodstráňte vrchnák ihly počas tohto kroku.

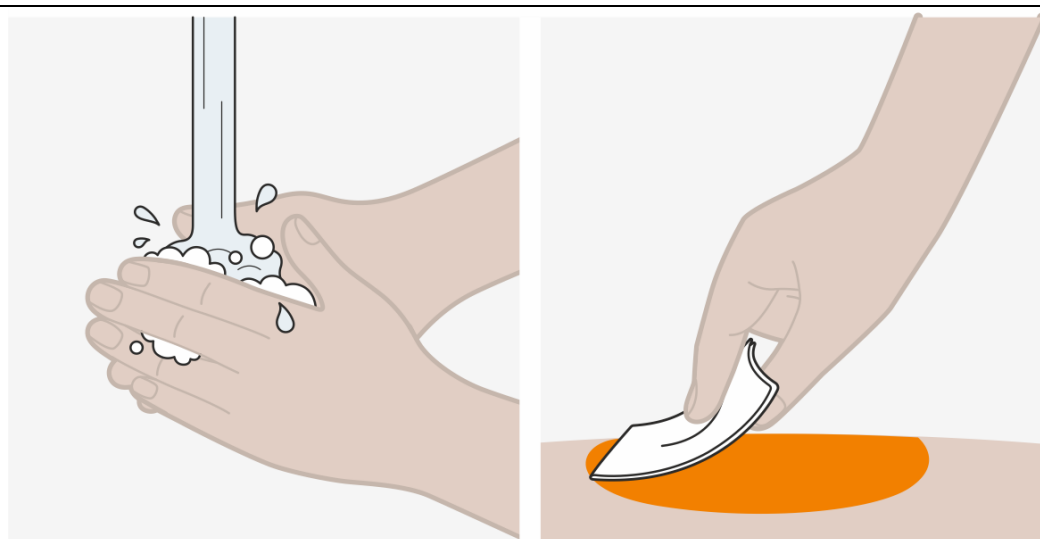
4. Zvoľte si miesto vpichu



- Injekciu Nucaly si môžete podať do stehna alebo do brucha.
- Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže vám ju podať aj do hornej časti ramena.
- Ak na dokončenie dávky potrebujete viac ako jednu injekciu, nechajte medzi jednotlivými vpichmi vzdialenosť najmenej 5 cm.

Nepodajte si injekciu do miest, kde je koža pomliaždená, citlivá, červená alebo stvrdnutá.
Nepodajte si injekciu v okolí 5 cm od pupka.

5. Očistite miesto vpichu



- Umyte si ruky mydlom a vodou.

- Očistite miesto vpichu tak, že kožu utriete tampónom napusteným alkoholom a necháte ju uschnúť na vzduchu.

Nedotknite sa znovu miesta vpichu, kým nebude podanie injekcie dokončené.

Podajte si injekciu

6. Odstráňte vrchnák ihly



- Odstráňte vrchnák ihly z injekčnej striekačky tak, že ho v priamom smere silno potiahnete a zároveň vzdialíte ruku preč od hrotu ihly (ako je zobrazené). Možno bude potrebné, aby ste vrchnák ihly dosť silno potiahli, aby ste ho odstránili.
- **Nerobte si starosti**, ak na hrote ihly uvidíte kvapku tekutiny. Je to normálne.
- Podajte si injekciu ihneď po odstránení vrchnáka ihly a **vždy** do 5 minút.

Nedovoľte, aby sa ihla dotkla akéhokoľvek povrchu.

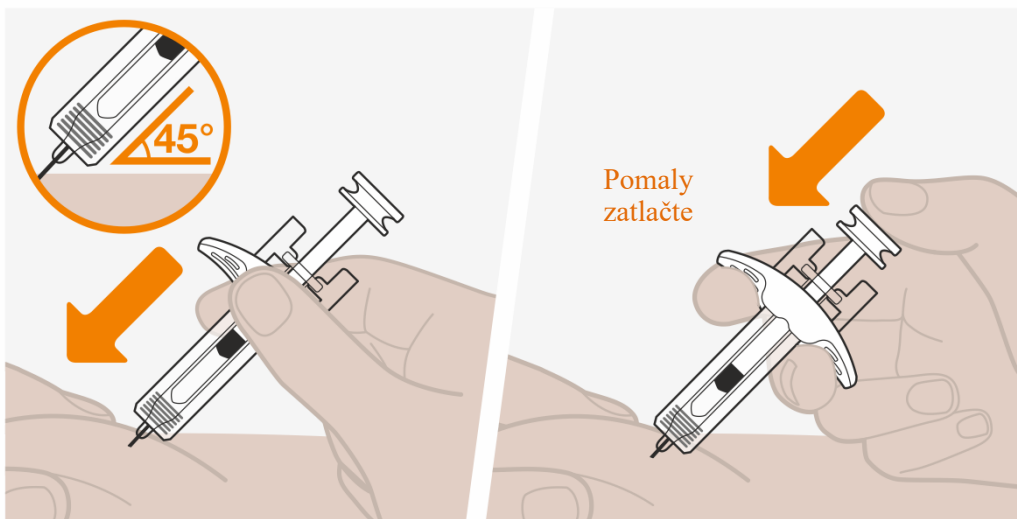
Nedotknite sa ihly.

Nedotknite sa piesta počas tohto kroku, pretože môžete náhodne vytlačiť tekutinu a nepodáte si celú dávku.

Neodstrekujte vzduchové bublinky z injekčnej striekačky.

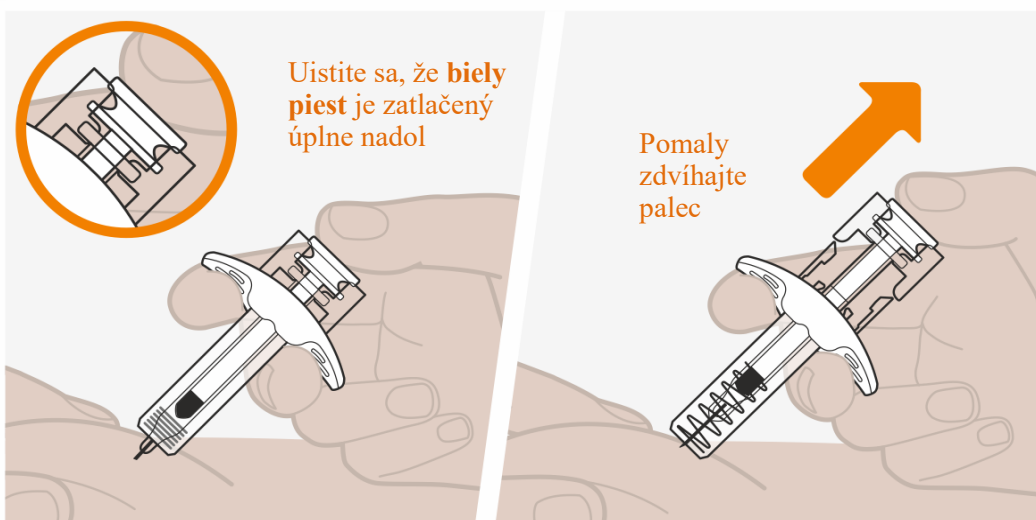
Nedávajte vrchnák ihly naspäť na injekčnú striekačku. Mohlo by to spôsobiť poranenie ihlou.

7. Začnite si podávať injekciu



- Použite vašu voľnú ruku na stlačenie kože a vytvorenie kožnej riasy v mieste vpichu. Držte kožnú riasu stlačenú počas celého podávania injekcie.
- Zaved'te celú ihlu do kožnej riasy pod 45° uhlom, ako je zobrazené.
- Presuňte palec na piest a umiestnite prsty na biele úchytky na prsty, ako je zobrazené.
- Pomaly zatlačte piest, aby ste si vpichli celú dávku.

8. Dokončíte podávanie injekcie



- Uistite sa, že piest je zatlačený až úplne nadol, zátko je v spodnej časti injekčnej striekačky a všetok roztok je vpichnutý.
- Pomaly zdvíhajte palec. To umožní vysunutie piesta a vtiahnutie (vytiahnutie) ihly do tela injekčnej striekačky.
- Po dokončení podávania injekcie uvoľnite kožnú riasu.
 - V mieste vpichu môžete zbadať malú kvapku krvi. Je to normálne. Ak je to potrebné, na miesto vpichu na chvíľu pritlačte vatový tampón alebo gázový štvorec.
- **Nedávajte vrchnák ihly naspäť na injekčnú striekačku.**

• Miesto vpichu nemasírujte.
Zlikvidujte
9. Zlikvidujte použitú injekčnú striekačku
• Zlikvidujte použitú injekčnú striekačku a vrchnák ihly v súlade s národnými požiadavkami. V prípade potreby sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom. • Použité injekčné striekačky a vrchnáky ihiel uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Písomná informácia pre používateľa

Nucala 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

mepolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný dieťaťu, ktoré je vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako tie, ktoré má dieťa vo vašej starostlivosti.
- Ak sa u dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nucala a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nucalu
3. Ako používať Nucalu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nucalu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podrobný návod na použitie

1. Čo je Nucala a na čo sa používa

Nucala obsahuje liečivo **mepolizumab**, *monoklonálnu protilátku*, ktorá je typom bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala špecifickú cieľovú látku v tele. Používa sa na liečbu **ťažkej astmy** u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších.

Niektorí ľudia s ťažkou astmou majú priveľký počet *eozinofilov* (typ bielych krviniek) v krvi a v pľúcach. Tento stav sa nazýva *eozinofilná astma* - typ astmy, ktorú je možné liečiť Nucalou.

Nucala môže znížiť počet záchvatov astmy, ak dieťa už užíva lieky, napríklad vysoké dávky liekov podávaných pomocou inhalátorov, ale tieto lieky neudržia jeho astmu pod dostatočnou kontrolou. Ak dieťa užíva lieky nazývané *perorálne (ústami užívané) kortikosteroidy*, liečba Nucalou tiež môže pomôcť znížiť ich dennú dávku, ktorú potrebuje na to, aby bola jeho astma kontrolovaná.

Mepolizumab, liečivo v Nucale, blokuje bielkovinu nazývanú *interleukín-5*. Blokovaním účinku tejto bielkoviny obmedzuje tvorbu nadmerného počtu eozinofilov v kostnej dreni a znižuje počet eozinofilov v krvnom obeh a v pľúcach.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nucalu

Nepoužívajte Nucalu

- ak je dieťa, ktoré je vo vašej starostlivosti, **alergické** na mepolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

➔ Ak si myslíte, že sa to dieťaťu týka, **poradte sa so svojím lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Zhoršenie astmy

U niektorých ľudí sa počas liečby Nucalou môžu vyskytovať vedľajšie účinky súvisiace s astmou alebo sa ich astma môže zhoršiť.

- ➔ Ak je astma dieťaťa naďalej nekontrolovaná alebo sa zhorší po tom, ako začne liečbu Nucalou, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Alergické reakcie a reakcie v mieste vpichu

Lieky tohto typu (*monoklonálne protilátky*) môžu spôsobiť závažné alergické reakcie, keď sa vpichnú do tela (pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak dieťa v minulosti malo podobnú reakciu na akúkoľvek injekciu alebo liek,

- ➔ **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako dieťaťu začnú podávať Nucalu.

Infekcie spôsobené parazitmi

Nucala môže oslabiť odolnosť dieťaťa proti infekciám spôsobeným parazitmi. Ak už má infekciu spôsobenú parazitmi, treba ju vyliečiť predtým, ako začne liečbu Nucalou. Ak žije v oblasti, kde sú uvedené infekcie časté, alebo ak do takejto oblasti cestuje:

- ➔ **poradte sa so svojím lekárom**, ak si myslíte, že sa dieťaťa niečo z uvedeného môže týkať.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na použitie u **detí mladších ako 6 rokov**.

Iné lieky a Nucala

Ak dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Iné lieky na astmu

- ✗ Po začatí liečby Nucalou **neprestávajú náhle podávať** dieťaťu jeho lieky na prevenciu astmy. Tieto lieky (najmä tie, ktoré sa nazývajú *perorálne kortikosteroidy*) sa musia vysadzovať postupne pod priamym dohľadom vášho lekára a v závislosti od reakcie dieťaťa na liečbu Nucalou.

Tehotenstvo a dojčenie

Pacientky, ktoré sú tehotné, myslia si, že sú tehotné alebo plánujú otehotnieť, **sa musia poradiť so svojím lekárom** predtým, ako začnú používať tento liek.

Nie je známe, či zložky Nucaly môžu prejsť do materského mlieka. **Pacientky, ktoré dojčia, sa musia poradiť so svojím lekárom** predtým, ako začnú používať Nucalu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by možné vedľajšie účinky Nucaly ovplyvnili schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Nucala obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 40 mg dávke, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Nucalu

Nucala sa podáva injekciou tesne pod kožu (*podkožnou injekciou*).

Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú, či môžete podávať injekciu Nucaly dieťaťu, ktoré je vo vašej starostlivosti. Ak je to vhodné, následne vám poskytnú zaškolenie, aby vám ukázali správny spôsob použitia Nucaly.

Odporúčaná dávka pre deti vo veku od 6 do 11 rokov je 40 mg. Bude dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

Návod na použitie naplnenej injekčnej striekačky je uvedený na opačnej strane tejto písomnej informácie.

Ak použijete viac Nucaly, ako máte

Ak si myslíte, že ste vpichli priveľké množstvo Nucaly, **porad'te sa so svojim lekárom**.

Ak vynecháte dávku Nucaly

Je potrebné, aby ste vpichli ďalšiu dávku Nucaly hneď, ako si na to spomeniete. Ak si neuvedomíte, že ste vynechali dávku, pokým nenastane čas podať ďalšiu dávku, tak vpichnete iba túto ďalšiu plánovanú dávku. Ak si nie ste istý, čo máte urobiť, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ukončenie liečby Nucalou

Neukončujte liečbu injekciami Nucaly, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Prerušenie alebo ukončenie liečby Nucalou môže spôsobiť návrat príznakov a záchvatov astmy dieťaťa.

Ak sa príznaky astmy dieťaťa počas liečby injekciami Nucaly zhoršia,

➔ **obráťte sa na svojho lekára.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky spôsobené Nucalou sú zvyčajne mierne až stredne závažné, ale občas môžu byť závažné.

Alergické reakcie

Niektorí ľudia môžu mať alergické reakcie alebo reakcie podobné alergii. Tieto reakcie môžu byť časté (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**). Zvyčajne sa vyskytnú v priebehu niekoľkých minút alebo hodín po podaní injekcie, ale niekedy sa príznaky môžu objaviť až o niekoľko dní neskôr.

Príznaky môžu zahŕňať:

- pocit zovretia hrudníka, kašeľ, ťažkosti s dýchaním
- mdlobu, závraty, pocit točenia hlavy (čo je spôsobené poklesom krvného tlaku)
- opuch očných viečok, tváre, pier, jazyka alebo úst
- žihľavku
- vyrážku

➔ Ak si myslíte, že dieťa môže mať takúto reakciu, **bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc**.

Ak dieťa v minulosti malo podobnú reakciu na akúkoľvek injekciu alebo na liek,

➔ **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako dieťaťu začnú podávať Nucalu.**

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté:

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- infekcia hrudníka - medzi jej príznakov môžu patriť kašeľ a horúčka (vysoká teplota)
- infekcia močových ciest (krv v moči, bolestivé a časté močenie, horúčka, bolesť v dolnej časti chrbta)
- bolesť v hornej časti brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit v hornej časti brucha)
- horúčka (vysoká teplota)
- ekzém (svrbivé červené škvrny na koži)
- reakcia v mieste vpichu (bolesť, začervenanie, opuch, svrbenie a pocit pálenia kože v okolí miesta podania injekcie)
- bolesť chrbta
- artralgia (bolesť kĺbov)
- faryngitída (bolesť v hrdle)
- kongescia nosovej sliznice (pocit upchatého nosa)

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- herpes zoster (pásový opar)

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- závažné alergické reakcie (*anafylaxia*)

➔ Ak sa u dieťaťa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nucalu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Nucalu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nucala v naplnenej injekčnej striekačke sa môže vybrať z chladničky a uchovávať v neotvorenej škatuľke najviac 7 dní pri izbovej teplote (do 30 °C), keď sa chráni pred svetlom. Ak bola uchovávaná mimo chladničky viac ako 7 dní, zlikvidujte ju.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nucala obsahuje

Liečivo je mepolizumab.

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,4 ml obsahuje 40 mg mepolizumabu.

Ďalšie zložky sú sacharóza, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, edetan disodný, voda na injekcie.

Ako vyzerá Nucala a obsah balenia

Nucala sa dodáva vo forme 0,4 ml číreho až opalescenčného, bezfarebného až svetložltého až svetlohnedého roztoku v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie.

Nucala sa dodáva v balení obsahujúcom 1 naplnenú injekčnú striekačku alebo v multibaleníach obsahujúcich 3 x 1 naplnené injekčné striekačky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Podrobný návod na použitie 40 mg naplnenej injekčnej striekačky

Podávajte jedenkrát za štyri týždne.

Dodržujte nasledovné pokyny na použitie naplnenej injekčnej striekačky. Nedodržanie týchto pokynov môže ovplyvniť správnu funkciu naplnenej injekčnej striekačky. Je tiež potrebné, aby ste boli zaškolený na používanie naplnenej injekčnej striekačky. Nucala v naplnenej injekčnej striekačke sa podáva **iba pod kožu** (subkutánne).

Ako uchovávať Nucalu

- Pred použitím uchovávať v chladničke.
- Neuchovávať v mrazničke.
- Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať v škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- V prípade potreby sa naplnená injekčná striekačka môže uchovávať pri izbovej teplote, do 30 °C, najviac 7 dní, keď sa uchováva v pôvodnej škatuľke. Naplnenú injekčnú striekačku bezpečne zlikvidujte, ak bola uchovávaná mimo chladničky viac ako 7 dní.
- Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Predtým ako použijete Nucalu

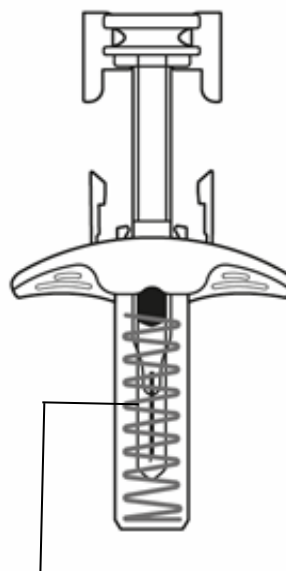
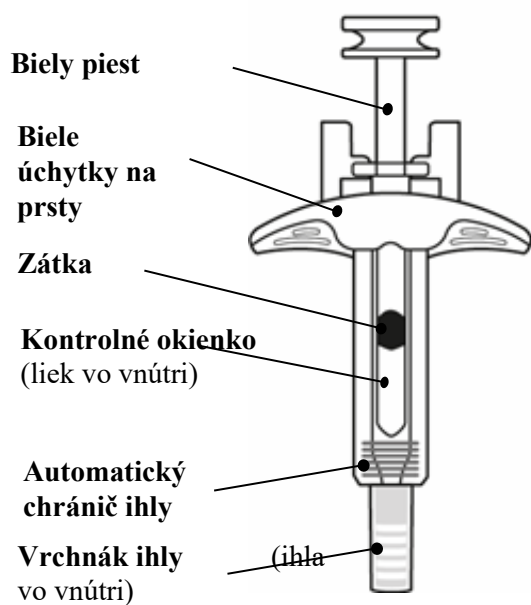
Naplnená injekčná striekačka sa má použiť iba jedenkrát a potom sa má zlikvidovať.

- O Nucalu v naplnenej injekčnej striekačke sa **nedel'te** s inou osobou.
- Injekčnou striekačkou **netraste**.
- Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak spadla na tvrdý povrch.
- Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak javí známky poškodenia.
- Vreknák ihly **neodstraňujte** až do času tesne pred podaním injekcie.

Zoznámte sa s vašou naplnenou injekčnou striekačkou

Pred použitím

Po použití



Po použití je automatický chránič ihly aktivovaný a vytiahne (vtiahne) ihlu.

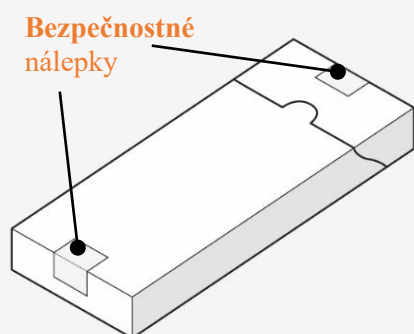
Pripravte sa

1. Pripravte si všetko potrebné

Nájdite si vhodný, dobre osvetlený a čistý povrch. Uistite sa, že máte na dosah:

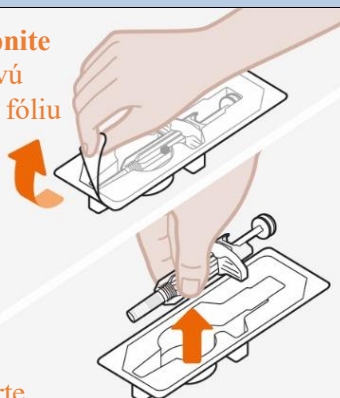
- Nucalu v naplnenej injekčnej striekačke
- tampón napustený alkoholom (nie je súčasťou balenia)
- gázový štvorec alebo vatový tampón (nie je súčasťou balenia)

2. Vyberte naplnenú injekčnú striekačku



Uistite sa, že **bezpečnostné nálepky** nie sú porušené.

Odlúpnite
plastovú
kryciu fóliu

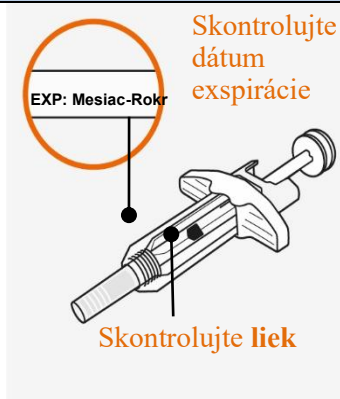


Vyberte
injekčnú striekačku z vaničky

- Vyberte škatuľku z chladničky. Skontrolujte, či bezpečnostné nálepky nie sú porušené.
- Vytiahnite vaničku zo škatuľky.
- Odlúpnite kryciu fóliu z vaničky.
- Injekčnú striekačku uchopte v strednej časti a opatrne ju vyberte z vaničky.
- Injekčnú striekačku položte na čistý, rovný povrch, pri izbovej teplote, mimo priameho slnečného žiarenia a mimo dosahu detí.

Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak je bezpečnostná nálepka na škatuľke porušená.
Neodstráňte vrchnák ihly počas tohto kroku.

3. Pred použitím skontrolujte a počkajte 30 minút



- Skontrolujte dátum expirácie na štítku injekčnej striekačky.
- Pozrite sa do kontrolného okienka, aby ste skontrolovali, či je tekutina číra (bez zakalenia alebo častíc) a bezfarebná až svetložltá až svetlohnedá.
- Výskyt jednej alebo viacerých vzduchových bubliniek je normálny.
- Počkajte 30 minút (a nie viac ako 8 hodín) predtým, ako injekčnú striekačku použijete.

Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak uplynul dátum expirácie.

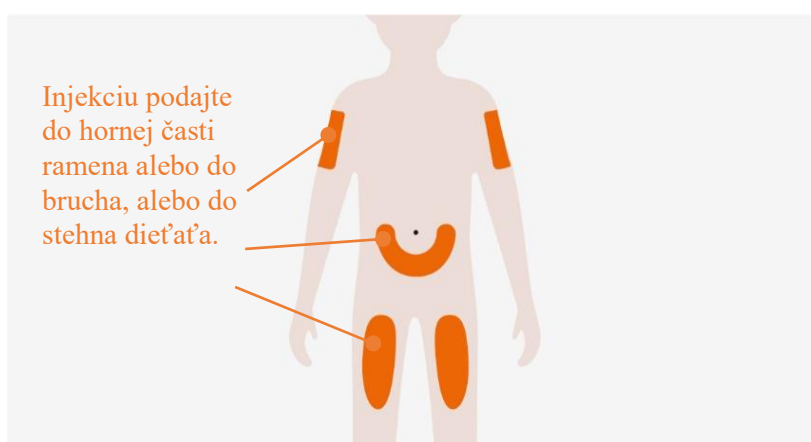
Neohrievajte injekčnú striekačku v mikrovlnnej rúre, v horúcej vode ani pomocou priameho slnečného žiarenia.

Nepodajte si injekciu, ak je roztok zakalený alebo má zmenenú farbu alebo obsahuje častice.

Injekčnú striekačku **nepoužite**, ak bola ponechaná mimo škatuľky viac ako 8 hodín.

Neodstráňte vrchnák ihly počas tohto kroku.

4. Zvoľte miesto vpichu



- Injekciu Nucaly môžete podať do hornej časti ramena, do brucha alebo do stehna dieťaťa, ktoré je vo vašej starostlivosti.

Nepodajte injekciu do miest, kde je koža pomliaždená, citlivá, červená alebo stvrdnutá.

Nepodajte injekciu v okolí 5 cm od pupka.

5. Očistite miesto vpichu



- Umyte si ruky mydlom a vodou.
- Očistite miesto vpichu tak, že kožu utriete tampónom napusteným alkoholom a necháte ju uschnúť

na vzduchu.

Nedotknite sa znovu miesta vpichu, kým nebude podanie injekcie dokončené.

Podajte injekciu

6. Odstráňte vrchnák ihly



- Odstráňte vrchnák ihly z injekčnej striekačky tak, že ho v priamom smere silno potiahnete a zároveň vzdialíte ruku preč od hrotu ihly (ako je zobrazené). Možno bude potrebné, aby ste vrchnák ihly dosť silno potiahli, aby ste ho odstránili.
- **Nerobte si starosti**, ak na hrote ihly uvidíte kvapku tekutiny. Je to normálne.
- Podajte injekciu ihneď po odstránení vrchnáka ihly a **vždy** do 5 minút.

Nedovoľte, aby sa ihla dotkla akéhokoľvek povrchu.

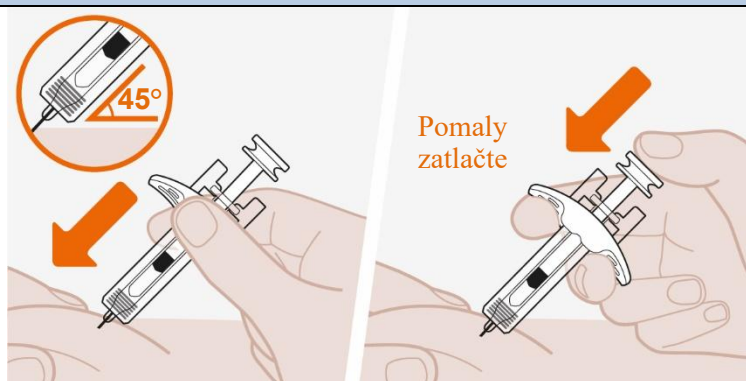
Nedotknite sa ihly.

Nedotknite sa piesta počas tohto kroku, pretože môžete náhodne vytlačiť tekutinu a nepodáte celú dávku.

Neodstrekujte vzduchové bublinky z injekčnej striekačky.

Nedávajte vrchnák ihly naspäť na injekčnú striekačku. Mohlo by to spôsobiť poranenie ihlou.

7. Začnite podávať injekciu



- Použite vašu voľnú ruku na stlačenie kože a vytvorenie kožnej riasy v mieste vpichu. Držte kožnú riasu stlačenú počas celého podávania injekcie.

- Zaveďte celú ihlu do kožnej riasy pod 45° uhlom, ako je zobrazené.
- Presuňte palec na piest a umiestnite prsty na biele úchytky na prsty, ako je zobrazené.
- Pomaly zatlačte piest, aby ste si vpichli celú dávku.

8. Dokončíte podávanie injekcie



- Uistite sa, že piest je zatlačený až úplne nadol, zátko je v spodnej časti injekčnej striekačky a všetok roztok je vpichnutý.
- Pomaly zdvíhajte palec. To umožní vysunutie piesta a vtiahnutie (vytiahnutie) ihly do tela injekčnej striekačky.
- Po dokončení podávania injekcie uvoľnite kožnú riasu.
- V mieste vpichu môžete zbadáť malú kvapku krvi. Je to normálne. Ak je to potrebné, na miesto vpichu na chvíľu pritlačte vatový tampón alebo gázový štvorec.
- **Nedávajte** vrchnák ihly naspäť na injekčnú striekačku.
- Miesto vpichu **nemasírujte**.

Zlikvidujte

9. Zlikvidujte použitú injekčnú striekačku

- Zlikvidujte použitú injekčnú striekačku a vrchnák ihly v súlade s národnými požiadavkami. V prípade potreby sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- Použité injekčné striekačky a vrchnáky ihliel uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Písomná informácia pre používateľa

Nucala 100 mg prášok na injekčný roztok

mepolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nucala a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nucalu
3. Ako používať Nucalu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nucalu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podrobné pokyny na použitie

1. Čo je Nucala a na čo sa používa

Nucala obsahuje liečivo **mepolizumab**, *monoklonálnu protilátku*, ktorá je typom bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala špecifickú cieľovú látku v tele. Používa sa na liečbu **ťažkej astmy** a **EGPA** (eozinofilnej granulomatózy s polyangiitídou, Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších. Používa sa aj na liečbu **CRSwNP** (chronickej rinosinuitídy s nazálnymi polypmi, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps) a **HES** (hypereozinofilného syndrómu, Hypereosinophilic syndrome) u dospelých.

Mepolizumab, liečivo v Nucale, blokuje bielkovinu nazývanú *interleukín-5*. Blokovaním účinku tejto bielkoviny obmedzuje tvorbu nadmerného počtu eozinofilov v kostnej dreni a znižuje počet eozinofilov v krvnom obeh a v pľúcach.

Ťažká eozinofilná astma

Niektorí ľudia s ťažkou astmou majú priveľký počet *eozinofilov* (typ bielych krviniek) v krvi a v pľúcach. Tento stav sa nazýva *eozinofilná astma* - typ astmy, ktorú je možné liečiť Nucalou.

Nucala môže u vás alebo u vášho dieťaťa znížiť počet záchvatov astmy, ak už užívate lieky, napríklad vysoké dávky liekov podávaných pomocou inhalátorov, ale tieto lieky neudržia vašu astmu pod dostatočnou kontrolou.

Ak užívate lieky nazývané *perorálne (ústami užívané) kortikosteroidy*, liečba Nucalou tiež môže pomôcť znížiť ich dennú dávku, ktorú potrebujete na to, aby bola vaša astma kontrolovaná.

Chronická rinosinuitída s nazálnymi polypmi (CRSwNP)

CRSwNP je ochorenie, pri ktorom majú ľudia priveľký počet eozinofilov (druh bielych krviniek) v krvi a vo výstelkových tkanivách nosa a dutín. To môže spôsobiť príznaky ako napríklad upchatý nos a strata čuchu a tvorba mäkkých výrastkov na sliznici vo vnútri nosa (nazývané nazálne polypy).

Nucala znižuje počet eozinofilov v krvi a môže zmenšiť veľkosť vašich polypov, zmierniť upchatie nosa a pomôcť predísť chirurgickému zákroku pre nazálne polypy.

Nucala môže tiež pomôcť znížiť potrebu užívania perorálnych kortikosteroidov, ktoré môžete potrebovať na to, aby boli vaše príznaky ochorenia kontrolované.

Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (EGPA)

EGPA je ochorenie, pri ktorom majú ľudia priveľký počet *eozinofilov* (druh bielych krviniek) v krvi a tkanivách a tiež majú určitú formu *vaskulitídy*. To znamená, že majú zápal krvných ciev. Tento stav najčastejšie postihuje pľúca a vedľajšie nosové dutiny, ale často postihuje iné orgány, ako napríklad kožu, srdce a obličky.

Nucala môže kontrolovať a oddialiť objavenie sa týchto príznakov EGPA. Tento liek môže tiež pomôcť znížiť dennú dávku *perorálnych kortikosteroidov*, ktoré môžete potrebovať na to, aby boli vaše príznaky ochorenia kontrolované.

Hypereozinofilný syndróm (HES)

Hypereozinofilný syndróm je stav, pri ktorom majú ľudia vysoký počet *eozinofilov* (druh bielych krviniek) v krvi. Tieto bunky môžu poškodiť orgány v tele, predovšetkým srdce, pľúca, nervy a kožu. Nucala pomáha zmiernovať príznaky a predchádzať vzplanutiam. Ak užívate lieky často označované ako *perorálne kortikosteroidy*, Nucala môže tiež pomôcť znížiť dennú dávku, ktorú potrebujete na kontrolu príznakov/vzplanutí HES.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nucalu

Nepoužívajte Nucalu

- ak ste **alergický** na mepolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **poradte sa so svojim lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Zhoršenie astmy

U niektorých ľudí sa počas liečby Nucalou môžu vyskytovať vedľajšie účinky súvisiace s astmou alebo sa ich astma môže zhoršiť.

➔ Ak je vaša astma nadalej nekontrolovaná alebo sa zhorší po tom, ako začnete liečbu Nucalou, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Alergické reakcie a reakcie v mieste vpichu

Lieky tohto typu (*monoklonálne protilátky*) môžu spôsobiť závažné alergické reakcie, keď sa vpichnú do tela (pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak ste v minulosti mali podobnú reakciu na akúkoľvek injekciu alebo liek,

➔ **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám začnú podávať Nucalu**.

Infekcie spôsobené parazitmi

Nucala môže oslabiť vašu odolnosť proti infekciám spôsobeným parazitmi. Ak už máte infekciu spôsobenú parazitmi, treba ju vyliečiť predtým, ako začnete liečbu Nucalou. Ak žijete v oblasti, kde sú uvedené infekcie časté alebo ak do takejto oblasti cestujete:

➔ **poradte sa so svojim lekárom**, ak si myslíte, že sa vás niečo z uvedeného môže týkať.

Deti

Ťažká eozinofilná astma a EGPA

Tento liek nie je určený na použitie u **detí mladších ako 6 rokov** na liečbu ťažkej eozinofilnej astmy alebo EGPA.

CRSwNP a HES

Tento liek nie je určený na použitie u **detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov** na liečbu CRSwNP alebo HES.

Iné lieky a Nucala

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Iné lieky na astmu, CRSwNP, EGPA alebo HES

- ✗ Po začatí liečby Nucalou **neprestávajte náhle užívať** vaše súčasné lieky na astmu, CRSwNP, EGPA alebo HES. Tieto lieky (najmä tie, ktoré sa nazývajú *perorálne kortikosteroidy*) sa musia vysadzovať postupne pod priamym dohľadom vášho lekára a v závislosti od reakcie vášho tela na liečbu Nucalou.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **poradíte sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete používať tento liek.

Nie je známe, či zložky Nucaly môžu prejsť do materského mlieka. **Ak dojčíte, musíte sa so svojim lekárom poradiť** predtým, ako začnete používať Nucalu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by možné vedľajšie účinky Nucaly ovplyvnili vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Nucala obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg dávke, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Nucalu

Nucalu vám podá lekár, zdravotná sestra alebo zdravotnícky pracovník ako injekciu tesne pod kožu (podkožne).

Ťažká eozinofilná astma

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich je 100 mg. Budú vám podávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Odporúčaná dávka je 40 mg. Budú vám podávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

CRSwNP

Dospelí

Odporúčaná dávka pre dospelých je 100 mg. Budete dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

EGPA

Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospelávajúcich je 300 mg. Budete dostávať 3 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Deti s hmotnosťou 40 kg alebo viac:

Odporúčaná dávka je 200 mg. Budete dostávať 2 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Deti s hmotnosťou menej ako 40 kg:

Odporúčaná dávka je 100 mg. Budete dostávať 1 injekciu jedenkrát za štyri týždne.

Miesta vpichu majú byť vzdialené najmenej 5 cm od seba.

HES

Dospelí

Odporúčaná dávka pre dospelých je 300 mg. Budete dostávať 3 injekcie jedenkrát za štyri týždne.

Miesta vpichu majú byť vzdialené najmenej 5 cm od seba.

Ak vynecháte podanie dávky Nucaly

Čo najskôr sa skontaktujte so svojím lekárom alebo s nemocnicou, aby ste si dohodli nový termín návštevy.

Ukončenie liečby Nucalou

Neukončujte liečbu injekciami Nucaly, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Prerušenie alebo ukončenie liečby Nucalou môže spôsobiť návrat príznakov a záchvatov.

Ak sa vaše príznaky počas liečby injekciami Nucaly zhoršia,

→ obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky spôsobené Nucalou sú zvyčajne mierne až stredne závažné, ale občas môžu byť závažné.

Alergické reakcie

Niektorí ľudia môžu mať alergické reakcie alebo reakcie podobné alergii. Tieto reakcie môžu byť časté (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**). Zvyčajne sa vyskytnú v priebehu niekoľkých minút alebo hodín po podaní injekcie, ale niekedy sa príznaky môžu objaviť až o niekoľko dní neskôr.

Príznaky môžu zahŕňať:

- pocit zovretia hrudníka, kašeľ, ťažkosti s dýchaním
- mdlobu, závraty, pocit točenia hlavy (čo je spôsobené poklesom krvného tlaku)
- opuch očných viečok, tváre, pier, jazyka alebo úst
- žihľavku
- vyrážku

➔ Ak si myslíte, že môžete mať (alebo že vaše dieťa môže mať) takúto reakciu, **bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc.**

Ak ste v minulosti mali (alebo ak vaše dieťa v minulosti malo) podobnú reakciu na akúkoľvek injekciu alebo na liek,

➔ **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám začnú podávať Nucalu.**

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté:

môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- bolesť hlavy

Časté:

môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- infekcia hrudníka - medzi jej príznaky môžu patriť kašeľ a horúčka (vysoká teplota)
- infekcia močových ciest (krv v moči, bolestivé a časté močenie, horúčka, bolesť v dolnej časti chrbta)
- bolesť v hornej časti brucha (bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit v hornej časti brucha)
- horúčka (vysoká teplota)
- ekzém (svrbivé červené škvrny na koži)
- reakcia v mieste vpichu (bolesť, začervenanie, opuch, svrbenie a pocit pálenia kože v okolí miesta podania injekcie)
- bolesť chrbta
- artralgia (bolesť kĺbov)
- faryngitída (bolesť v hrdle)
- kongescia nosovej sliznice (pocit upchatého nosa)

Menej časté:

môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- herpes zoster (pásový opar)

Zriedkavé:

môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:

- závažné alergické reakcie (*anafylaxia*)

➔ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nucalu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Nucalu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nucala obsahuje

Liečivo je mepolizumab. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg mepolizumabu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 100 mg mepolizumabu.

Ďalšie zložky sú sacharóza, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného a polysorbát 80.

Ako vyzerá Nucala a obsah balenia

Nucala je lyofilizovaný biely prášok dodávaný v injekčnej liekovke z číreho bezfarebného skla s gumovou zátkou.

Nucala sa dodáva v balení obsahujúcom 1 injekčnú liekovku alebo v multibaleníach s 3 jednotlivými injekčnými liekovkami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

7. Podrobné pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom, na jeho rekonštitúciu a podanie

Nucala sa dodáva vo forme lyofilizovaného bieleho prášku v jednorazovej injekčnej liekovke a je určená len na subkutánnu injekciu. Rekonštitúcia sa musí uskutočniť v aseptických podmienkach.

Nucala bude po rekonštitúcii obsahovať mepolizumab v koncentrácii 100 mg/ml. Injekčný roztok sa má uchovávať pri teplote medzi 2 °C až 30 °C najviac 8 hodín. Všetok nepoužitý koncentrát alebo roztok, ktorý zostane po 8 hodinách, sa musí zlikvidovať.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pokyny na rekonštitúciu týkajúce sa každej injekčnej liekovky

1. **Rekonštituujte obsah injekčnej liekovky pridaním 1,2 ml sterilnej vody na injekcie**, pričom prednostne použite 2 až 3 ml injekčnú striekačku s injekčnou ihlou veľkosti 21G. Prúd sterilnej vody má smerovať kolmo do stredu lyofilizovanej pórovitej hmoty. Počas rekonštitúcie nechajte injekčnú liekovku postáť pri izbovej teplote, obsah injekčnej liekovky 10 sekúnd jemne premiešavajte krúživým pohybom, potom ho nechajte 15 sekúnd stáť a tento postup opakujte, kým sa prášok nerozpustí.

*Poznámka: Rekonštituovaný roztok sa počas prípravy **nesmie pretrepávať**, pretože môže dôjsť k speneniu alebo vyzrážaniu lieku. Rekonštitúcia je zvyčajne ukončená v priebehu 5 minút po pridaní sterilnej vody, ale môže trvať aj dlhšie.*

2. Ak sa na rekonštitúciu Nucaly použije mechanická pomôcka na rekonštitúciu (miešadlo), rekonštitúcia sa môže vykonať premiešavaním pri rýchlosti 450 otáčok za minútu (rpm) trvajúcim najviac 10 minút. Prípadne je prijateľné premiešavanie pri rýchlosti 1 000 rpm trvajúce najviac 5 minút.
3. Po rekonštitúcii a pred použitím sa má Nucala zrakom skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a čírostí. Roztok má byť číry až opalescentný a bezfarebný až svetložltý alebo svetlohnedý, bez viditeľných častíc. Malé vzduchové bublinky sa však očakávajú a sú prijateľné. Ak v roztoku zostanú cudzorodé častice alebo ak roztok vyzerá zakalený alebo mliečny, nesmie sa použiť.
4. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije ihneď, musí sa:
 - chrániť pred slnečným žiarením,
 - uchovávať pri teplote do 30 °C, chrániť pred mrazom,
 - zlikvidovať, ak sa nepoužije do 8 hodín od rekonštitúcie.

Pokyny na podávanie 100 mg dávky

1. Na subkutánne podanie sa má prednostne použiť 1 ml polypropylénová injekčná striekačka s nasadenou jednorazovou injekčnou ihlou veľkosti 21G až 27G x 0,5 palca (13 mm).
2. Tesne pred podaním odoberte 1 ml rekonštituovanej Nucaly z jednej injekčnej liekovky. Rekonštituovaný roztok nepretrepávajte, pretože by mohlo dôjsť k speneniu alebo vyzrážaniu lieku.
3. Podajte 1 ml injekčného roztoku (čo zodpovedá 100 mg mepolizumabu) subkutánne do hornej časti ramena, do stehna alebo do brucha.

Ak je na podanie predpísanej dávky potrebná viac ako jedna injekčná liekovka, opakujte kroky 1 až 3. Odporúča sa, aby jednotlivé miesta vpichu boli vzdialené najmenej 5 cm od seba.

Pokyny na podávanie 40 mg dávky

1. Na subkutánne podanie sa má prednostne použiť 1 ml polypropylénová injekčná striekačka s nasadenou jednorazovou injekčnou ihlou veľkosti 21G až 27G x 0,5 palca (13 mm).
2. Tesne pred podaním odoberte 0,4 ml rekonštituovanej Nucaly. Rekonštituovaný roztok nepretrepávajte, pretože by mohlo dôjsť k speneniu alebo vyzrážaniu lieku. Zvyšný roztok zlikvidujte.
3. Podajte 0,4 ml injekčného roztoku (čo zodpovedá 40 mg mepolizumabu) subkutánne do hornej časti ramena, do stehna alebo do brucha.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.