

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Liofilizirani bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nucala je indicirana kao dodatna terapija u liječenju teške refraktorne eozinofilne astme u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Nucala moraju propisati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške refraktorne eozinofilne astme.

Doziranje

Odrasli

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Nucala u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno su dostupni vrlo ograničeni podaci o primjeni u djece u dobi od 12 do 18 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2) pa stoga nije moguće dati preporuke o doziranju.

Stariji bolesnici

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

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

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

Način primjene

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nucala se ne smije koristiti za liječenje akutnih egzacerbacija astme.

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

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

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na primjenu lijeka

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

Parazitske infekcije

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Količina podataka o primjeni mepolizumaba u trudnica je ograničena (manje od 300 ishoda trudnoća). Mepolizumab prolazi kroz placentalnu barijeru u majmuna. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijal za štetno djelovanje na ljudski plod nije poznat.

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

Dojenje

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

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima u ispitanika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom, najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja, reakcije na mjestu injiciranja i bol u leđima.

Tablični prikaz nuspojava

Ukupno je 915 ispitanika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom primilo supkutano ili intravensku dozu mepolizumaba u kliničkim ispitivanjima u trajanju od 24 do 52 tjedna. U sljedećoj su tablici prikazane nuspojave iz dva placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano (n=263).

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

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

** Kod prijava sistemskih nealergijskih reakcija na primjenu lijeka, najčešće su manifestacije bile osip, navale vrućine i mialgija; one su prijavljene manje često i u < 1% ispitanika koji su primali mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano.

Opis odabranih nuspojava

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja

U 2 placebo kontrolirana ispitivanja, incidencija lokalnih reakcija na mjestu injiciranja iznosila je 8% uz mepolizumab u supkutanoj dozi od 100 mg i 3% uz placebo. Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan, svi su bili blage do umjerene težine i većina ih se povukla za nekoliko dana. Lokalne reakcije na mjestu injiciranja javljale su se uglavnom na početku liječenja i uz prve 3 injekcije, dok je uz sljedeće injekcije bilo manje prijava. Najčešće prijavljene manifestacije tih događaja uključivale su bol, eritem, oticanje, svrbež i žarenje.

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika previše su oskudni da bi se mogao ocijeniti sigurnosni profil mepolizumaba u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.1). Međutim, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u pedijatrijskoj populaciji biti slična kao i u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nema kliničkog iskustva s predoziranje mepolizumabom.

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, ostali sustavni lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: **nije još dodijeljena**.

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

Nakon doze od 100 mg primijenjene supkutano svaka 4 tjedna tijekom 32 tjedna, razina eozinofila u krvi smanjila se s početne geometrijske srednje vrijednosti od 290 na 40 stanica/ μ l u 32. tjednu (N=182), što predstavlja smanjenje od 84% u usporedbi s placebom. Ovakav opseg smanjenja opažen je unutar 4 tjedna liječenja.

Imunogenost

U skladu s potencijalnim imunogenim svojstvima proteinskih i peptidnih lijekova, bolesnici nakon liječenja mogu razviti protutijela na mepolizumab. U placebom kontroliranim ispitivanjima, protutijela na mepolizumab razvila su se u 15/260 (6%) ispitanika liječenih supkutanom dozom od 100 mg nakon što su primili najmanje jednu dozu mepolizumaba. Neutralizirajuća protutijela otkrivena su u jednog ispitanika. Protutijela na mepolizumab u većine bolesnika nisu primjetno utjecala na farmakokinetiku i farmakodinamiku mepolizumaba i nije bilo znakova korelacije između titra protutijela i promjene razine eozinofila u krvi.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost mepolizumaba u liječenju ciljane skupine bolesnika s teškom refraktornom eozinofilnom astmom ocijenjena je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja s paralelnim skupinama, u trajanju od 24 do 52 tjedna, s bolesnicima u dobi od 12 i više godina. Ti bolesnici ili i dalje nisu bili kontrolirani (najmanje dvije teške egzacerbacije u proteklih 12 mjeseci) uz trenutnu standardnu terapiju, koja uključuje najmanje visoke doze inhalacijskih kortikosteroida (IKS) plus dodatnu(e) terapiju(e) održavanja, ili su bili ovisni o sistemskim kortikosteroidima. Dodatna terapija održavanja obuhvaćala je dugodjelujuće agoniste β_2 adrenergičkih receptora (engl. *long-acting beta₂ agonists*, LABA), modifikatore leukotrijena, dugodjelujuće antagonist muskarinskih receptora (engl. *long-acting muscarinic antagonists*, LAMA), teofilin i oralne kortikosteroide (OKS).

U dva ispitivanja egzacerbacija, MEA112997 i MEA115588, uključena su ukupno 1192 bolesnika, 60% njih ženskog spola, srednje dobi od 49 godina (raspon: 12 – 82). Udio bolesnika koji su uzimali

OKS kao dio terapije održavanja bio je 31% odnosno 24%. Bolesnici su u anamnezi morali imati dvije ili više teških egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje oralnim ili sistemskim kortikosteroidima u proteklih 12 mjeseci te smanjenu plućnu funkciju na početku ispitivanja (FEV₁ prije bronhodilatacije < 80% u odraslih i < 90% u adolescenata). Srednji broj egzacerbacija u proteklih godinu dana bio je 3,6, a srednja predviđena vrijednost FEV₁ prije bronhodilatacije iznosila je 60%. Bolesnici su tijekom ispitivanja nastavili uzimati svoje dotadašnje lijekove za astmu.

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

Ispitivanje djelotvornosti u rasponu doza MEA112997 (DREAM)

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

Tablica 1: Učestalost klinički značajnih egzacerbacija u 52. tjednu u populaciji koju se namjeravalo liječiti

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

Ispitivanje smanjenja egzacerbacija (MEA115588) MENSA

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

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

Tablica 2: Rezultati za primarnu i sekundarne mjere ishoda u 32. tjednu u populaciji koju se namjeravalo liječiti (MEA115588)

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

Smanjenje stope egzacerbacija prema početnoj vrijednosti eozinofila u krvi

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

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

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

Ispitivanje smanjenja primjene oralnih kortikosteroida MEA115575 (SIRIUS)

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

U ispitivanje MEA115588 uključeno je 25 adolescenata: 13 djevojčica i 12 dječaka, 9 u dobi od 12 do 14 godina i 16 u dobi od 15 do 17 godina. Od ukupno 25 ispitanika: 9 ih je primalo placebo, 9 je primalo mepolizumab u dozi od 75 mg intravenski, a 7 mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano. Klinički značajne egzacerbacije prijavio je jednak udio ispitanika (3/9) koji su primali placebo i mepolizumab primijenjen intravenski; u onih koji su mepolizumab primali supkutano nije prijavljena niti jedna egzacerbacija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon supkutane primjene u bolesnika s astmom, mepolizumab je pokazao farmakokinetiku približno proporcionalnu dozi u rasponu doza od 12,5 mg do 250 mg.

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primjeni u pedijatrijskoj populaciji (59 ispitanika s eozinofilnim ezofagitisom, 19 ispitanika s teškom astmom). Farmakokinetika intravenski primijenjenog mepolizumaba ocijenjena je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u pedijatrijskom ispitivanju provedenom s ispitanicima u dobi od 2 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom. Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji mogla se u velikoj mjeri predvidjeti na temelju odrasle populacije, vodeći računa o tjelesnoj težini. Farmakokinetika mepolizumaba u adolescentnih ispitanika s teškom eozinofilnom astmom uključenih u ispitivanja faze 3 bila je u skladu s onom u odraslih (vidjeti dio 4.2).

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Toksikološka i/ili farmakološka ispitivanja na životinjama

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

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

Plodnost

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

Trudnoća

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev hidrogenfosfat, heptahidrat
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije

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

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja:

1 bočica

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nucala ne sadrži konzervans te se stoga rekonstitucija mora provoditi u aseptičkim uvjetima.

Upute za rekonstituciju

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

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

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

Upute za primjenu

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

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

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

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90,
Torrile, 43056,
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (POJEDINAČNA PAKIRANJA UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju
mepolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Samo za jednokratnu uporabu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Irska

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

EU/1/15/1043/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju
mepolizumab

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Irska

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

EU/1/15/1043/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju
mepolizumab

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.
Prašak za otopinu za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Samo za jednokratnu uporabu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

Currabinny

Co. Cork

Irska

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

EU/1/15/1043/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenašćenje Brailleovog pisma

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nucala 100 mg prašak za otopinu za injekciju

mepolizumab

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

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

Upute za uporabu korak po korak

1. Što je Nucala i za što se koristi

Nucala sadrži djelatnu tvar **mepolizumab**, *monoklonsko protutijelo*, što je jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu. Koristi se za liječenje **teške astme** u odraslih osoba.

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

Nucala može smanjiti broj napadaja astme koje imate, ako već uzimate lijekove poput inhalatora s visokim dozama lijeka, ali Vam astma nije dobro kontrolirana tim lijekovima.

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nucala

Nemojte primjenjivati lijek Nucala:

- ako ste **alergični** na mepolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
→ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek.

Egzacerbacije astme

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

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

Alergijske reakcije i reakcije na mjestu primjene injekcije

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

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

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

Parazitske infekcije

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

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

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.**

Drugi lijekovi i Nucala

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

Drugi lijekovi za astmu

- ✘ **Ne smijete naglo prestati uzimati** lijekove koje koristite za sprječavanje napadaja astme nakon što započnete liječenje lijekom Nucala. Ti se lijekovi (osobito oni koji se zovu *kortikosteroidi*) moraju prestati uzimati postupno, pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o Vašem odgovoru na lijek Nucala.

Trudnoća i dojenje

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

3. Kako primjenjivati lijek Nucala

Lijek Nucala dat će Vam liječnik, medicinska sestra ili zdravstveni radnik u obliku injekcije tik pod kožu (supkutano).

Preporučena doza za odrasle je 100 mg. Primit ćete 1 injekciju svaka četiri tjedna.

Ako propustite dozu lijeka Nucala

Javite se svom liječniku ili bolnici što je prije moguće kako biste dogovorili novi termin.

Prestanak liječenja lijekom Nucala

Nemojte prestati primati injekcije lijeka Nucala osim ako Vam to ne preporučí Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Nucala može uzrokovati ponovnu pojavu simptoma i napadaja astme.

Ako Vam se simptomi astme pogoršaju dok primete injekcije lijeka Nucala,

→ javite se svom liječniku.

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

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Nucala obično su blage do umjerene, no ponekad mogu biti ozbiljne.

Alergijske reakcije

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

Simptomi mogu uključivati:

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

→ **Odmah zatražite liječničku pomoć** ako mislite da možda imate reakciju.

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

→ obavijestite o tome svog liječnika prije nego što primite lijek Nucala

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- glavobolja

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Nucala

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Nucala se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nucala sadrži

Djelatna tvar je mepolizumab. Jedna bočica sadrži 100 mg mepolizumaba.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar otopine sadrži 100 mg mepolizumaba.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i polisorbit 80.

Kako Nucala izgleda i sadržaj pakiranja

Nucala je liofilizirani bijeli prašak koji dolazi u prozirnoj, bezbojnoj staklenoj bočici s gumenim čepom.

Nucala je dostupna u pakiranju koje sadrži 1 bočicu ili višestrukom pakiranju s 3 pojedinačne bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Currabinny

Carrigaline

County Cork

Irska

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, 90

43056 San Polo di Torrile, Parma

Italija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

Ireland

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

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 (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute korak po korak za uporabu, rukovanje, rekonstituciju i primjenu

Nucala se isporučuje u obliku liofiliziranog bijelog praška u bočici za jednokratnu uporabu, a namijenjena je isključivo za supkutanu injekciju. Nucala ne sadrži konzervans te se stoga rekonstitucija mora provoditi u aseptičkim uvjetima.

Nakon rekonstitucije, Nucala će sadržavati mepolizumab u koncentraciji od 100 mg/ml. Otopina za injekciju može se čuvati na temperaturi od 2°C do 30°C najdulje 8 sati. Neupotrijebljeni koncentrat ili otopinu preostalu nakon 8 sati mora se baciti.

Upute za rekonstituciju

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

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

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

Upute za primjenu

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

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.