

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru
Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru

1 ml roztoku v předplněném peru obsahuje mepolizumabum 100 mg.

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 100 mg.

Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 40 mg.

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná na ovariálních buňkách čínských křečků rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až opaleskující bezbarvý až světle nažloutlý až světle hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Těžké eosinofilní astma

Nucala je indikována jako přídatná léčba těžkého refrakterního eosinofilního astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších (viz bod 5.1).

Chronická rinosinitida s nosní polypózou (CRSwNP)

Nucala je indikována jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům k léčbě dospělých pacientů s těžkou CRSwNP, u nichž léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nevedou k dosažení dostatečné kontroly nad onemocněním.

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

Nucala je indikována jako přídatná léčba pro pacienty ve věku 6 let a starších s relabující-remitentní nebo refrakterní eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA).

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Nucala je indikována jako přídatná léčba pro dospělé pacienty s nedostatečně kontrolovaným hypereosinofilním syndromem bez zjištěné nehematologické sekundární příčiny (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Nucala má být předepisován lékaři, kteří mají zkušenost s diagnózou a léčbou těžkého refrakterního eosinofilního astmatu CRSwNP, EGPA nebo HES.

Dávkování

Těžké eosinofilní astma

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let

Doporučená dávka mepolizumabu je 40 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a úrovně kontroly exacerbací.

CRSwNP

Dospělí

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby CRSwNP nevykazují žádnou odpověď, lze zvážit alternativní léčbu. U některých pacientů, u nichž je odpověď na léčbu zpočátku pouze částečná, může následně dojít ke zlepšení, pokud se v léčbě pokračuje po dobu delší než 24 týdnů.

EGPA

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Doporučená dávka mepolizumabu je 300 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Dávkování mepolizumabu u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let s EGPA vychází z dat získaných modelováním a simulacemi (viz bod 5.2).

Děti ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Doporučená dávka mepolizumabu je 200 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností < 40 kg

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a zlepšení kontroly symptomů.

Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit rovněž u pacientů, u nichž dojde k rozvoji život ohrožujících projevů EGPA, neboť u této populace nebyl přípravek Nucala hodnocen.

HES

Dospělí

Doporučená dávka mepolizumabu je 300 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a úrovně kontroly symptomů.

Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit rovněž u pacientů, u nichž dojde k rozvoji život ohrožujících projevů HES, neboť u této populace nebyl přípravek Nucala hodnocen.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Těžké eosinofilní astma

Děti ve věku 6 až 11 let

Přípravek Nucala 100 mg ve formě prášku pro injekční roztok a 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce jsou vhodné pro podávání této populaci.

Přípravek Nucala 100 mg ve formě injekčního roztoku v předplněném peru a 100 mg v injekčním roztoku v předplněné injekční stříkačce není určen k podání této skupině.

Děti mladší 6 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu u dětí mladších 6 let nebyly doposud stanoveny. Žádná data nejsou k dispozici.

CRSwNP u dětí mladších 18 let

Bezpečnost a účinnost u dětí s CRSwNP ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

EGPA u dětí mladších 6 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu nebyla u dětí mladších 6 let stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

HES u dětí mladších 18 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru nebo v předplněné injekční stříkačce

Přípravek ve formě předplněného pera nebo předplněné injekční stříkačky je určen pouze pro subkutánní injekční podání.

Přípravek Nucala si může pacient podávat sám (autopodání), nebo jej může podávat ošetřující osoba, pokud lékař zjistí, že je to vhodné, a pacient nebo ošetřující osoba jsou vyškolení v technice podávání injekcí.

U dětí ve věku od 6 do 11 let musí být podání provedeno zdravotnickým pracovníkem nebo vyškolenou ošetřující osobou.

Při autopodání léčiva jsou doporučená místa podání do břicha nebo stehna. Ošetřující osoba může podat přípravek Nucala rovněž do horní části paže.

V případě podání více než jedné injekce se doporučuje, aby místa vpichu každé injekce byla od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Přesný návod subkutánního podávání přípravku Nucala v předplněném peru nebo předplněné injekční stříkačce je uveden na konci příbalové informací.

Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Přípravek v předplněné injekční stříkačce je určen výhradně pro subkutánní injekční podání.

Přípravek Nucala musí podávat zdravotnický pracovník nebo ošetřující osoba. Přípravek může podávat ošetřující osoba, pokud lékař zjistí, že je to vhodné, a ošetřující osoba je vyškolená v technice podávání injekcí.

Doporučená místa vpichu jsou horní část paže, břicho nebo stehno.

Úplné pokyny pro subkutánní podání přípravku Nucala v předplněné injekční stříkačce jsou uvedeny v návodu k použití v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Pro dohledatelnost podání biologických léčebných přípravků musí být do dokumentace pacienta přesně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Exacerbace astmatu

Mepolizumab se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu.

Během léčby se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo exacerbacemi. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud není po zahájení léčby jejich astma pod kontrolou nebo se zhoršuje.

Kortikosteroidy

Náhlé vysazení kortikosteroidů po zahájení léčby mepolizumabem se nedoporučuje. Pokud je potřeba snižování dávek kortikosteroidů, má se provádět postupně a pod dohledem lékaře.

Hypersenzitivita a reakce spojené s podáním

Po podání mepolizumabu se vyskytly akutní a opožděné systémové reakce, včetně reakcí hypersenzitivity (např. anafylaxe, kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se objevují obvykle během několika hodin po podání, v některých případech však měly opožděný nástup (tj. typicky v průběhu několika dnů). Tyto reakce se poprvé mohou objevit až po delší době léčby (viz bod 4.8). V případě reakce přecitlivělosti má být zahájena příslušná léčba podle aktuálního klinického stavu pacienta.

Parazitární infekce

Eosinofily mohou být zapojeny do imunologické odpovědi na některé parazitární infekce. Pacienty s již existující parazitární infekcí je nutno léčit před zahájením léčby. Jsou-li pacienti infikováni během léčby mepolizumabem a neodpovídají-li na antiparazitární léčbu, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby.

EGPA ohrožující orgány a život ohrožující onemocnění

Přípravek Nucala nebyl u pacientů s projevy EGPA ohrožujícími orgány nebo život hodnocen (viz bod 4.2).

Život ohrožující HES

Přípravek Nucala nebyl u pacientů s život ohrožujícími projevy HES hodnocen (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Clearence mepolizumabu není ovlivněna enzymy cytochromu P450, efluxními pumpami a mechanismem vazby na bílkoviny. Ukázalo se, že zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů (např. IL-6) potlačují tvorbu enzymů CYP450 a transportérů léčiv prostřednictvím interakce s jejich příbuznými receptory na hepatocytech. Zvýšení systémových prozánětlivých markerů u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu je však minimální a neexistuje průkaz exprese IL-5 alfa receptorů na hepatocytech. Pravděpodobnost potenciálních lékových interakcí s mepolizumabem je tedy nízká.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Množství údajů (výsledky u méně než 300 těhotenství) o podávání mepolizumabu těhotným ženám je omezené.

U opic mepolizumab prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciál škodlivosti pro plod není znám.

Z bezpečnostních důvodů se upřednostňuje nepodávat přípravek Nucala v průběhu těhotenství. Podávání přípravku Nucala těhotným ženám je třeba zvážit pouze, pokud očekávaný přínos pro matku převyšuje jakékoli možné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se mepolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Mepolizumab se však vylučoval do mléka opic makaků jávských v koncentracích nižších než 0,5 % koncentrací detekovaných v plazmě.

O tom, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Nucala, je nutno rozhodnout na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se fertility u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky anti-IL-5 léčby na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nucala nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Těžké eosinofilní astma

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých a dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (20 %), reakce v místě podání injekce (8 %) a bolest zad (6 %).

CRSwNP

V placebem kontrolované studii u pacientů s CRSwNP byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (18 %) a bolest zad (7 %).

EGPA

V placebem kontrolované studii u pacientů s EGPA byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (32 %), reakce v místě vpichu (15 %) a bolest zad (13 %). U 4 % pacientů s EGPA byly hlášeny systémové alergické/hypersenzitivní reakce.

HES

V placebem kontrolované studii u pacientů s HES byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (13 %), infekce močových cest (9 %), reakce v místě vpichu a horečka (obojí po 7 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka níže shrnuje nežádoucí účinky z placebem kontrolovaných studií pro těžké eosinofilní astma u pacientů užívajících mepolizumab 100 mg subkutánně (n = 263), z randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 52týdenní studie se zařazením pacientů s CRSwNP, kterým byl podáván mepolizumab 100 mg subkutánně (n = 206), pacientů s EGPA, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg subkutánně (n = 68), ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované 32týdenní studii pacientů s HES, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg subkutánně (n = 54) a ze

spontánních hlášení po uvedení na trh. Bezpečnostní data jsou dostupná také z otevřených pokračujících studií u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let). Bezpečnostní profil mepolizumabu u pacientů s HES (n = 102) zahrnutých do 20týdenní otevřené návazné studie byl podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů v klíčové placebem kontrolované studii.

Četnost je definována za pomoci následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	Infekce dolních cest dýchacích	Časté
	Infekce močových cest	
	Faryngitida	
	Herpes zoster**	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce (systémové alergické)*	Časté
	Anafylaxe**	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kongesce nosní sliznice	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest v nadbřišku	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Ekzém	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Artralgie**	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce spojené s podáním (systémové nealergické)***	Časté
	Reakce v místě podání injekce Pyrexie	

* Systémové reakce, včetně hypersenzitivity, byly ve studiích těžkého eosinofilního astmatu hlášeny s celkovou incidencí srovnatelnou s placebem. Příklady hlášených souvisejících projevů a popis doby jejich nástupu jsou uvedeny v bodě 4.4.

** Údaje ze spontánního postmarketingového hlášení.

*** Nejčastější příznaky spojené s hlášeními systémových nealergických reakcí souvisejících s podáním byly u pacientů zařazených do studií těžkého eosinofilního astmatu vyrážka, zarudnutí a myalgie. Tyto projevy byly hlášeny občas a u $< 1\%$ pacientů, kterým byl podán mepolizumab 100 mg subkutánně.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u CRSwNP

V 52týdenní placebem kontrolované studii byly hlášeny systémové alergické reakce (hypersenzitivita typu I) u 2 pacientů ($< 1\%$) ve skupině, která dostávala mepolizumab 100 mg, a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Jiné systémové reakce nebyly ve skupině, která dostávala mepolizumab 100 mg, hlášeny u žádného z pacientů, a ve skupině s placebem je hlásil jeden pacient ($< 1\%$).

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u EGPA

V 52týdenní placebem kontrolované studii byl ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, procentuální podíl pacientů, u nichž se vyskytly systémové (alergické a nealergické) reakce, 6 % oproti 1 % pacientů ve skupině s placebem. Systémové alergické/hypersenzitivní reakce hlásily 4 % pacientů ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, a 1 % pacientů ve skupině s placebem. Systémové nealergické reakce (angioedém) byly hlášeny u 1 (1 %) pacienta ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, a u žádného pacienta ve skupině s placebem.

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u HES

Ve 32týdenní placebem kontrolované studii nahlásil ve skupině, již byl podáván mepolizumab 300 mg, systémové (jiné) reakce jeden pacient (2 %) (multifokální kožní reakce) a ve skupině s placebem žádný pacient.

Místní reakce po injekčním podání

Těžké eosinofilní astma

V placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt lokálních reakcí po injekčním podání 100 mg mepolizumabu 8 % v případě subkutánního podání a 3 % u placeba. Všechny tyto nežádoucí účinky nebyly závažné, byly mírné až střední intenzity a většina odezněla během několika dnů. Místní reakce po injekčním podání se vyskytly hlavně na začátku léčby a během doby, kdy byly podány první 3 injekce, se snižující se tendencí po následujících injekcích. Nejčastěji hlášené projevy nežádoucích účinků zahrnují bolest, zarudnutí, otok, svědění a pocit pálení.

CRSwNP

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě vpichu (např. zarudnutí, svědění) vyskytly u 2 % pacientů dostávajících mepolizumab 100 mg ve srovnání s < 1 % u pacientů dostávajících placebo.

EGPA

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě injekce (např. bolest, zarudnutí, otok) vyskytly u 15 % pacientů dostávajících mepolizumab 300 mg ve srovnání s 13 % pacientů dostávajících placebo.

HES

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě vpichu (např. pálení, svědění) vyskytly u 7 % pacientů dostávajících mepolizumab 300 mg ve srovnání se 4 % u pacientů dostávajících placebo.

Pediatrická populace

Těžké eosinofilní astma

Tricet sedm dospívajících (ve věku 12 – 17 let) bylo zahrnuto ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích (25 léčených mepolizumabem intravenózně nebo subkutánně) trvajících 24 až 52 týdnů. Tricet šest pediatrických pacientů (ve věku 6 – 11 let) obdrželo mepolizumab subkutánně v otevřené studii trvajících 12 týdnů. Po přerušení léčby na dobu 8 týdnů, 30 z těchto pacientů obdrželo mepolizumab po dobu dalších 52 týdnů. Bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých. Nebyly pozorovány žádné další nežádoucí účinky.

HES

Do placebem kontrolované studie 200622 byli zahrnuti čtyři dospívající ve věku 12–17 let, přičemž po dobu 32 týdnů bylo jednomu z nich podáváno 300 mg mepolizumabu, zatímco zbylým třem placebo. Všichni čtyři dospívající pokračovali ve 20týdenní otevřené návazné studii 205203 (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinické studii byly pacientům s eosinofilním onemocněním podány jednotlivé dávky až do 1 500 mg intravenózně bez zaznamenání toxicity závislé na dávce.

Při předávkování mepolizumabem neexistuje žádná specifická léčba. Pokud dojde k předávkování, je třeba podle potřeby zahájit podpůrnou léčbu s odpovídajícím sledováním pacienta.

Další léčba by měla odpovídat klinickým příznakům nebo doporučením národního toxikologického centra, jsou-li k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX09.

Mechanismus účinku

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG1, kappa), která je s vysokou afinitou a specificitou cílená k interleukinu-5 (IL-5). IL-5 je významný cytokin odpovědný za růst a diferenciaci, nábor, aktivaci a přežití eosinofilů. Mepolizumab inhibuje biologickou aktivitu IL-5 s nanomolární potencí blokováním vazby IL-5 na alfa řetězec komplexu IL-5 receptoru umístěného na povrchu eosinofilní buňky. Tím inhibuje signalizační funkci IL-5 a snižuje produkci a přežití eosinofilů.

Farmakodynamické účinky

Těžké eosinofilní astma

U pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (dospělí/dospívající), po podávání subkutánní dávky 100 mg každé 4 týdny po dobu 32 týdnů došlo ke snížení hodnot geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 290 buněk/ μ l na počátku léčby na 40 buněk/ μ l v týdnu 32 (n = 182), což znamenalo pokles oproti placebo o 84 %. Tato velikost redukce eosinofilů v krvi byla udržována u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let) v otevřených pokračujících studiích.

U dětí ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, kterým byl podáván mepolizumab subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů, došlo ke snížení hodnot geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 306 (n = 16) na 48 buněk/ μ l (n = 15) na počátku léčby až do týdne 52. při dávce 40 mg (u tělesné hmotnosti < 40 kg) a z 331 na 44 buněk/ μ l (n = 10) při podání 100 mg (u tělesné hmotnosti \geq 40 kg), což znamenalo pokles na počátku léčby o 85 % a 87 %.

U dospělých, dospívajících a dětí bylo toto snížení pozorováno během 4 týdnů léčby.

CRSwNP

U pacientů s CRSwNP došlo po podávání dávky 100 mg mepolizumabu subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů ke snížení geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 390 buněk/ μ l (n = 206) na počátku léčby na 60 buněk/ μ l v týdnu 52 (n = 126), což odpovídá poklesu hodnot geometrického průměru oproti placebo o 83 %. Pokles tohoto rozsahu byl pozorován po 4 týdnech léčby a přetrvával po celou dobu léčby 52 týdnů.

EGPA

U pacientů s EGPA došlo po podávání dávky 300 mg subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů ke snížení geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi ze 177 buněk/ μ l (n = 68) na počátku léčby na 38 buněk/ μ l (n = 64) v 52. týdnu. V porovnání s placebem došlo ke snížení hodnot geometrického průměru o 83 % a pokles tohoto rozsahu byl pozorován po 4 týdnech léčby.

HES

U pacientů s HES (dospělí/dospívající) byl po podávání dávky 300 mg mepolizumabu subkutánně každé 4 týdny po dobu 32 týdnů pozorován pokles eosinofilů v krvi po 2 týdnech léčby. Ke 32. týdnu došlo ke snížení geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi na 70 buněk/ μ l (n = 48) z 1460 buněk/ μ l (n = 54) na počátku léčby a oproti placebu byl zaznamenán pokles hodnot geometrického průměru o 92 %. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě mepolizumabem v otevřené návazné studii, pokles tohoto rozsahu přetrvával i po dobu dalších 20 týdnů.

Imunogenicita

Těžké eosinofilní astma, CRSwNP, EGPA a HES

Vzhledem k potenciálním imunogenním vlastnostem bílkovinných a peptidických léčiv se mohou v průběhu léčby u pacientů vyvinout protilátky proti mepolizumabu. V placebem kontrolovaných klinických studiích byly po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 15 z 260 (6 %) dospělých a dospívajících s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem léčených dávkou 100mg, u 6 ze 196 (3 %) dospělých s CRSwNP léčených dávkou 100 mg, u 1 z 68 (< 2 %) dospělých pacientů s EGPA léčených dávkou 300 mg a u 1 z 53 (2 %) dospělých a dospívajících s HES léčených dávkou 300mg mepolizumabu subkutánně.

Profil imunogenicity mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let) nebo u pacientů s HES (n = 102) s trváním léčby 20 týdnů v otevřených pokračujících studiích byl podobný profilu, který byl pozorován v placebem kontrolovaných studiích.

U dětí ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem po podání dávky buď 40 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti < 40 kg) nebo 100 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti \geq 40 kg), byly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 2 z 35 (6 %) po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu během krátké úvodní fáze studie. Žádné děti neměly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu během dlouhodobé fáze studie.

Neutralizující protilátky byly detekovány u jednoho dospělého pacienta s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem a u žádného pacienta s CRSwNP, EGPA nebo HES. U většiny pacientů neovlivnily protilátky proti mepolizumabu znatelně farmakokinetiku ani farmakodynamiku mepolizumabu a nebyl zaznamenán vztah mezi titry protilátek a změnou počtu eosinofilů v krvi.

Klinická účinnost

Těžké eosinofilní astma

Účinnost mepolizumabu v léčbě cílové skupiny pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem byla hodnocena ve 3 randomizovaných dvojité zaslepených klinických studiích s paralelními skupinami trvajících 24 – 52 týdnů, provedených u pacientů ve věku 12 let a starších. Tito pacienti buď neměli astma pod kontrolou (výskyt alespoň dvou těžkých exacerbací během předchozích 12 měsíců) jejich současnou standardní léčbou, včetně léčby zahrnující přinejmenším kombinaci vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů (IKS) s přidanou udržovací léčbou, nebo byli závislí na podávání systémových kortikosteroidů. Přidaná udržovací léčba zahrnovala dlouhodobě působící beta₂-adrenergní agonisty (LABA), antagonisty leukotrienů, dlouhodobě působící muskarinové antagonisty (LAMA), theofylin a perorální kortikosteroidy (OCS).

Dvě studie sledující výskyt exacerbací astmatu MEA112997 a MEA115588 celkově zahrnovaly 1 192 pacientů, v průměrném věku 49 let (rozmezí věku 12 – 82 let), 60 % pacientů tvořily ženy. Podíl

pacientů na udržovací OCS léčbě byl 31 %, resp. 24 %. Pro zařazení do studie bylo požadováno, aby pacienti měli v anamnéze dvě nebo více těžkých exacerbací astmatu vyžadujících léčbu perorálními nebo systémovými kortikosteroidy během posledních 12 měsíců a sníženou funkci plic před začátkem léčby mepolizumabem (prebronchodilatační hodnota FEV₁ < 80 % u dospělých a < 90 % u dospívajících). Průměrný počet exacerbací v posledním roce byl 3,6 a průměrná prebronchodilatační FEV₁ byla 60 % náležité hodnoty. V průběhu studií pacienti pokračovali v již zavedené léčbě astmatu.

Do studie MEA115575 sledující perorální kortikosteroidy šetřící efekt bylo zařazeno celkem 135 pacientů (55 % žen, průměrný věk 50 let), kteří byli léčeni OCS (v dávce 5 – 35 mg podávané denně) a vysokou dávkou IKS a další přidanou udržovací léčbou.

Studie MEA112997 (DREAM) sledující účinnost různých dávek

Ve studii MEA112997, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii s paralelními skupinami trvající 52 týdnů se zařazením 616 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, mepolizumab v dávce 75 mg, 250 mg nebo 750 mg podané intravenózně ve srovnání s placebem významně snižoval výskyt klinicky významných exacerbací astmatu (definovaných jako zhoršující se astma vyžadující použití perorálních nebo systémových kortikosteroidů a/nebo hospitalizaci a/nebo návštěvy na pohotovostním oddělení) (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Četnost klinicky významných exacerbací v 52. týdnu u populace Intent to Treat

	Intravenózní mepolizumab			Placebo n = 155
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	
Výskyt exacerbací/rok	1,24	1,46	1,15	2,40
Procento snížení	48 %	39 %	52 %	
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	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	

Studie MEA115588 (MENSA) sledující snížení výskytu exacerbací

MEA115588 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie s paralelními skupinami, která hodnotila účinnost a bezpečnost mepolizumabu jako přídavné léčby u 576 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, při kterém byl počet eosinofilů v periferní krvi vyšší nebo rovný 150 buňkám/μl na počátku léčby nebo počet eosinofilů v krvi vyšší nebo rovný 300 buňkám/μl během posledních 12 měsíců.

Pacientům byl podáván mepolizumab 100 mg subkutánně, mepolizumab 75 mg intravenózně nebo placebo jednou za 4 týdny po dobu 32 týdnů. Primární cíl, snížení četnosti výskytu klinicky významných exacerbací astmatu, byl dosažen u obou skupin léčených mepolizumabem; ve srovnání s placebem bylo dosaženo statistické významnosti (p < 0,001). Tabulka 2 shrnuje výsledky pro primární a sekundární cíle u pacientů léčených mepolizumabem podaným subkutánně nebo placebem.

Tabulka 2: Výsledky primárního a sekundárních cílů ve 32. týdnu u populace Intent to Treat (MEA115588)

	Mepolizumab (100 mg s.c.) n = 194	Placebo n = 191
Primární cíl		
Frekvence klinicky významných exacerbací		
Výskyt exacerbací za rok	0,83	1,74
Procento snížení	53 %	-

Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,47 (0,35; 0,64)	
p-hodnota	< 0,001	
Sekundární cíle		
Frekvence exacerbací vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvu na lékařské pohotovosti		
Výskyt exacerbací za rok	0,08	0,20
Procento snížení	61 %	-
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,39 (0,18; 0,83)	
p-hodnota	0,015	
Frekvence exacerbací vyžadujících hospitalizaci		
Výskyt exacerbací za rok	0,03	0,10
Procento snížení	69 %	-
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,31 (0,11; 0,91)	
p-hodnota	0,034	
Prebronchodilatační FEV₁ (ml) ve 32. týdnu		
Výchozí (SD)	1 730 (659)	1 860 (631)
Průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	183 (31)	86 (31)
Rozdíl (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11; 184)	
p-hodnota	0,028	
Dotazník Nemocnice Sv. Jiří (SGRQ) ve 32. týdnu		
Výchozí (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Rozdíl (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
p-hodnota	< 0,001	

Snížení podílu exacerbací podle výchozího počtu eosinofilů v krvi

Tabulka 3 ukazuje výsledky kombinované analýzy dvou studií exacerbací (MEA112997 a MEA115588) podle výchozího počtu eosinofilů v krvi. Podíl exacerbací ve skupině s placebem se zvyšoval se zvyšujícím se výchozím počtem eosinofilů. Snížení poměru výskytu exacerbací u mepolizumabu bylo vyšší u pacientů s vyšším počtem eosinofilů v krvi.

Tabulka 3: Kombinovaná analýza výskytu klinicky významných exacerbací podle výchozího počtu eosinofilů v krvi u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. n = 538	Placebo n = 346
MEA112997+MEA115588		
< 150 buněk/μl		
n	123	66
Výskyt exacerbací za rok	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 až < 300 buněk/μl		
n	139	86
Výskyt exacerbací za rok	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		

Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 až < 500 buněk/μl		
n	109	76
Výskyt exacerbací za rok	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥ 500 buněk/μl		
n	162	116
Výskyt exacerbací za rok	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Studie MEA115575 (SIRIUS) sledující snížení podávaných dávek perorálních kortikosteroidů

MEA115575 hodnotila vliv mepolizumabu 100 mg podaného subkutánně na snížení potřeby podávání udržovacích perorálních kortikosteroidů (OCS) při zachování kontroly astmatu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem. Pacienti měli počet eosinofilů v krvi $\geq 150/\mu\text{l}$ před začátkem léčby mepolizumabem nebo $\geq 300/\mu\text{l}$ během 12 měsíců před screeningem. Pacientům byl podáván mepolizumab nebo placebo jednou za 4 týdny po celou dobu léčby. V průběhu studie pacienti pokračovali v již zavedené léčbě astmatu s výjimkou dávky OCS, která byla snižována každé 4 týdny v průběhu redukční fáze (ve 4. – 20. týdnu), dokud astma zůstávalo pod kontrolou.

Ve studii bylo zahrnuto celkem 135 pacientů: průměrný věk byl 50 let, 55 % byly ženy a 48 % pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy po dobu alespoň 5 let. Výchozí průměrná dávka ekvivalentu prednisonu byla přibližně 13 mg denně.

Primárním cílem bylo procentuální snížení denní dávky OCS (ve 20. – 24. týdnu) při udržení kontroly astmatu dávkami OCS z definovaných kategorií (viz tabulka 4). Předem definované kategorie zahrnovaly procentuální snižování v rozsahu 90 – 100 % až k nulovému snížení dávky prednisonu na konci optimalizační fáze. Srovnání mezi mepolizumabem a placebem bylo statisticky významné ($p = 0,008$).

Tabulka 4: Výsledky primárního a sekundárního cíle ve studii MEA115575

	ITT populace	
	Mepolizumab 100 mg (subkutánně) n = 69	Placebo n = 66
Primární cíl		
Procentuální snížení OCS od výchozí hodnoty (ve 20. – 24. týdnu)		
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 snížení OCS/nedostatečná kontrola astmatu/ukončení léčby	25 (36 %)	37 (56 %)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-hodnota	0,008	
Sekundární cíle (ve 20.-24. týdnu)		
Snížení denní dávky OCS na 0 mg/den	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds poměr (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-hodnota	0,414	

Snížení denní dávky OCS na ≤ 5 mg/den	37 (54 %)	21 (32 %)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-hodnota	0,025	
Medián % snížení denní dávky OCS od výchozí hodnoty (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medián rozdílu (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-hodnota	0,007	

Otevřené pokračující klinické studie u těžkého refrakterního eosinofilního astmatu MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) a 201312 (COSMEX)

Dlouhodobý profil účinnosti mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdnů až 4,5 let) v otevřených pokračujících studiích MEA115666, MEA115661 a 201312 byl obecně jednotný ve všech 3 placebem kontrolovaných studiích.

Chronická rinosinitida s nosní polypózou (CRSwNP)

Studie 205687 (SYNAPSE) byla 52týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila 407 pacientů ve věku 18 let a starších s CRSwNP. Pro zařazení do studie museli mít pacienti skóre symptomů nosní obstrukce podle VAS (vizuální analogová škála) > 5 z maximálního počtu 10 bodů, celkové skóre symptomů podle VAS > 7 z maximálního počtu 10 bodů a endoskopické skóre oboustranné NP ≥ 5 z maximálního počtu 8 bodů (s minimálním skóre 2 body pro každou z nosních dutin). Pacienti také museli mít v anamnéze za posledních 10 let alespoň jedno předchozí chirurgické odstranění nosních polypů.

Klíčové výchozí charakteristiky zahrnovaly celkové endoskopické skóre NP 5,5, průměr (SD) (1,29), skóre nosní obstrukce dle VAS 9,0, průměr (SD) (0,83), celkové skóre symptomů dle VAS 9,1, průměr (SD) (0,74), skóre ztráty čichu dle VAS 9,7, průměr (SD) (0,72) a Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) 64,1, průměr (SD) (18,32). Geometrický průměr počtu eosinofilů na počátku studie byl 390 buněk/ μ l (95% CI: 360, 420). Kromě toho 27 % pacientů mělo aspirinem exacerbované respirační onemocnění (AERD) a 48% pacientů mělo v posledních 12 měsících alespoň 1 cyklus léčby OCS pro CRSwNP.

Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě intranazálními kortikosteroidy jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 100 mg mepolizumabu nebo placebo.

Ko-primárními cíli byla změna celkového endoskopického skóre NP v 52. týdnu a změna průměrného skóre nosní obstrukce dle VAS ve 49.–52. týdnu oproti výchozímu stavu. Klíčovým sekundárním cílem byla doba do první operace NP do 52. týdne (operace byla definována jako jakýkoli zákrok zahrnující použití nástrojů a vedoucí k řezu a odstranění tkáně [např. polypektomie] v nosní dutině). U pacientů, kteří dostávali mepolizumab, došlo ve srovnání se skupinou s placebem k významně výraznějšímu zlepšení (poklesu) celkového endoskopického skóre NP v 52. týdnu a skóre nosní obstrukce dle VAS ve 49.–52. týdnu a všechny výsledky sekundárních cílů ukazovaly statisticky významně ve prospěch mepolizumabu (viz tabulka 5 a obrázek 1).

Tabulka 5: Souhrn výsledků primárních a sekundárních cílů (populace Intent to Treat)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Souběžné primární cíle		
Celkové endoskopické skóre v 52. týdnu^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Medián změny od výchozí hodnoty	0,0	-1,0

p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Zlepšení o ≥ 1 bod, n (%)	57 (28)	104 (50)
Zlepšení o ≥ 2 bod, n (%)	26 (13)	74 (36)
Skóre nosní obstrukce dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,82	-4,41
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Zlepšení o ≥ 1 bod, n (%)	100 (50)	146 (71)
Zlepšení o ≥ 3 body, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Klíčový sekundární cíl		
Doba do první operace nosních polypů		
Účastníci s chirurgickým zákrokem	46 (23)	18 (9)
Poměr rizik (mepolizumab/placebo) (95% CI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-hodnota ^c		0,003
Další sekundární cíle		
Celkové skóre dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,90	-4,48
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Zlepšení o ≥ 2,5 bodu (%) ^f	40	64
Celkové skóre SNOT-22 v 52. týdnu^{a,g}		
n	198	205
Medián skóre na počátku (min., max.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Medián změny od výchozí hodnoty	-14,0	-30,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Zlepšení o ≥ 28 bodu (%) ^f	32	54
Pacienti vyžadující do 52. týdne léčbu nosní polypózy systémovými kortikosteroidy		
Počet pacientů s ≥ 1 cyklem léčby OCS	74 (37)	52 (25)
Poměr šancí (Odds ratio) ve srovnání s placebem (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-hodnota ^h		0,020
Složené skóre dle VAS – nosní příznaky (49.–52. týden)^{a,i}		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,89	-3,96
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Zlepšení o ≥ 2 bodu (%) ^f	40	66
Skóre ztráty čichu dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	0,00	-0,53
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Zlepšení o ≥ 3 body (%) ^f	19	36

^a U pacientů, kteří před návštěvou podstoupili operaci nosu/sinuplastiku, bylo použito nejhorší jimi uváděné skóre před operací nosu/sinuplastikou. U pacientů, kteří odstoupili ze studie bez nosní operace/sinuplastiky, bylo použito nejhorší jimi uváděné skóre před odstoupením.

^b Na základě Wilcoxon rank-sum testu.

^c Kvantilová regrese s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, výchozí skóre a log(e) výchozího počtu eosinofilů v krvi.

^d Pro účely tohoto hodnocení bylo jako významná změna stanoveno zlepšení skóre nosní obstrukce dle VAS o 3 body u individuálního pacienta.

^e Odhadnuto z Coxova modelu proporcionálních rizik s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, výchozí celkové endoskopické skóre (centrálně stanovené), výchozí skóre nosní obstrukce dle VAS, $\log(e)$ výchozího počtu eosinofilů v krvi a počet předchozích operací (1, 2, > 2 jako ordinální číslo).

^f Pro účely tohoto hodnocení byla jako hranice zlepšení stanovena významná změna u individuálního pacienta

^g Zlepšení bylo zaznamenáno ve všech 6 oblastech symptomů a dopadů spojených s CRSwNP.

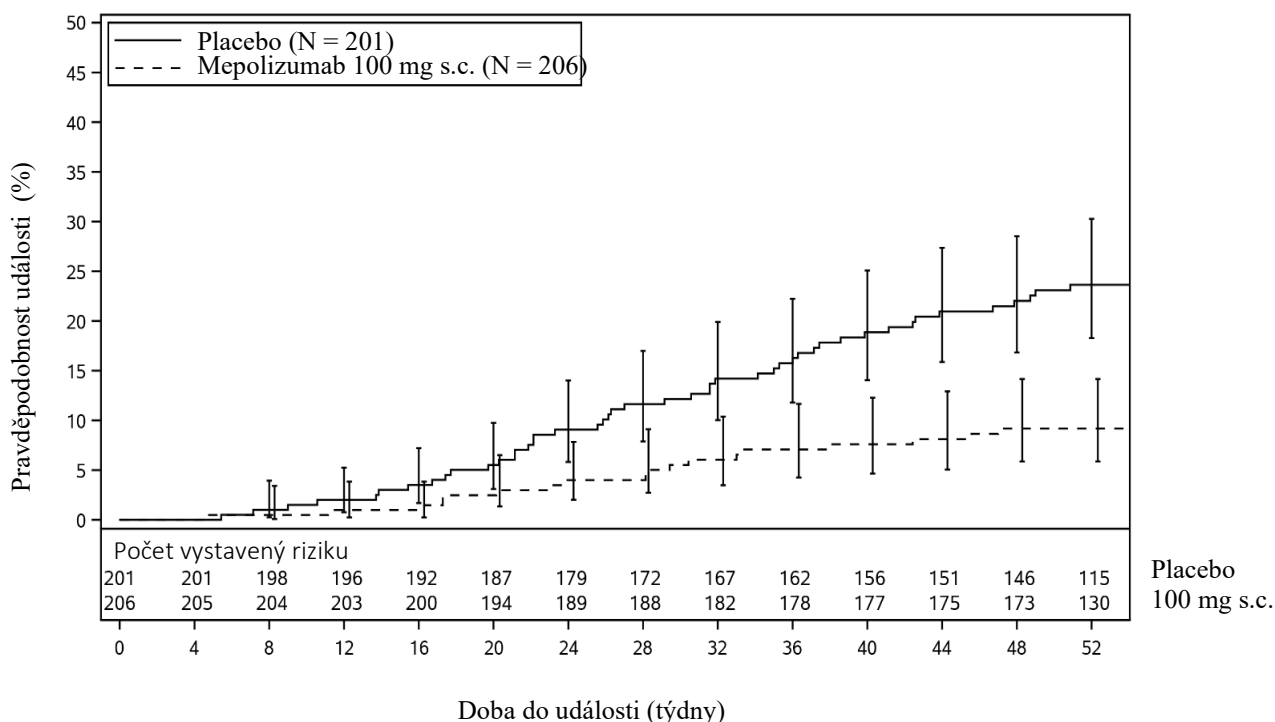
^h Analýza pomocí logistického regresního modelu s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, počet cyklů léčby NP pomocí OCS v posledních 12 měsících (0, 1, > 1 jako ordinální číslo), výchozí celkové endoskopické skóre nosní polypózy (centrálně stanovené), výchozí skóre nosní obstrukce dle VAS a $\log(e)$ výchozího počtu eosinofilů v krvi.

ⁱ Složené skóre dle VAS zahrnující nosní obstrukci, výtok z nosu, přítomnost hlenu v krku a ztrátu čichu.

Doba do první operace NP

Během 52týdenního období léčby existovala u pacientů ve skupině s mepolizumabem nižší pravděpodobnost, že podstoupí operaci NP, než u pacientů ve skupině s placebem. Riziko chirurgického zákroku v průběhu léčby bylo u pacientů léčených mepolizumabem ve srovnání se skupinou s placebem významně nižší o 57 % (poměr rizik: 0,43; 95% CI: 0,25; 0,76; $p = 0,003$).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka doby do první operace nosních polypů



Post-hoc analýza podílu pacientů, kteří podstoupili operaci, ukázala 61% snížení pravděpodobnosti operace oproti placebo (OR: 0,39, 95% CI: 0,21, 0,72; $p = 0,003$).

Pacienti s CRSwNP s komorbidním astmatem

U 289 (71 %) pacientů s komorbidním astmatem prokázaly předem specifikované analýzy zlepšení souběžných primárních cílů. Tento výsledek je konzistentní se zlepšením pozorovaným v celkové populaci u pacientů, kteří dostávali mepolizumab 100 mg, ve srovnání se skupinou s placebem. Navíc u těchto pacientů, kterým byl podáván mepolizumab 100 mg, došlo dle dotazníku Asthma Control

Questionnaire (ACQ-5) oproti skupině s placebem v 52. týdnu k získání větší kontroly nad astmatem ve srovnání s výchozím stavem (medián změny [Q1, Q3] -0,80 [-2,20; 0,00] a 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

MEA115921 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, 52týdenní studie hodnotící 136 dospělých pacientů s EGPA, kteří měli v anamnéze relabující nebo refrakterní onemocnění a kteří byli na stabilní léčbě perorálními kortikosteroidy (OCS; $\geq 7,5$ až ≤ 50 mg prednizolonu/prednizonu denně) se stabilní imunosupresivní léčbou nebo bez ní (s výjimkou cyklofosfamidu). V průběhu studie byla povolena jiná základní standardní léčba. Padesát tři procent pacientů (n=72) užívalo současně stabilní imunosupresivní léčbu. Pacienti s EGPA ohrožující orgány nebo život byli ze studie MEA115921 vyloučeni. Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě prednizolonem/prednizonem s imunosupresivní léčbou nebo bez ní jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 300 mg mepolizumabu nebo placebo. Dávka OCS byla snižována podle uvážení zkoušejícího.

Remise

Souběžnými primárními cíli byly celková souhrnná doba trvání remise, definovaná jako hodnota Birminghamského skóre aktivity vaskulitidy (BVAS) = 0 při dávce prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/den, a podíl pacientů v remisi po 36 a 48 týdnech léčby. BVAS = 0 představuje absenci aktivní vaskulitidy.

Ve srovnání s placebem dosáhli pacienti, kteří dostávali mepolizumab 300 mg, významně delší souhrnné doby v remisi. Ve srovnání s placebem navíc dosáhl významně vyšší podíl pacientů užívajících mepolizumab 300 mg remise jak v 36., tak ve 48. týdnu (tabulka 6).

U obou souběžných primárních cílů byl ve srovnání s placebem příznivý účinek pozorovaný po léčbě mepolizumabem 300 mg přítomen bez ohledu na to, zda pacienti dostávali kromě základní léčby kortikosteroidy také imunosupresiva.

Při použití definice remise pro účely sekundárního cíle jako BVAS=0 při dávce prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg/den dosáhli pacienti dostávající mepolizumab 300 mg také významně delší celkové doby v remisi ($p < 0,001$) a ve srovnání s placebem byl v této skupině také vyšší podíl pacientů v remisi jak v 36., tak ve 48. týdnu ($p < 0,001$).

Tabulka 6: Analýzy souběžných primárních cílů

	Počet (%) pacientů	
	Placebo N = 68	Mepolizumab 300 mg N = 68
Celková doba remise za 52 týdnů		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 až < 12 týdnů	8 (12)	8 (12)
12 až < 24 týdnů	3 (4)	9 (13)
24 až < 36 týdnů	0	10 (15)
≥ 36 týdnů	2 (3)	9 (13)
Poměr šancí (Odds ratio) (mepolizumab/placebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-hodnota	---	< 0,001
Pacienti v remisi ve 36. a 48. týdnu	2 (3)	22 (32)
Poměr šancí (Odds ratio) (mepolizumab/placebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-hodnota	---	< 0,001

Poměr šancí > 1 hovoří ve prospěch mepolizumabu. Remise: BVAS = 0 při dávce OCS ≤ 4 mg/den.

Relaps

Ve srovnání s placebem byla doba do prvního relapsu významně delší u pacientů, kteří dostávali mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). U pacientů, kteří dostávali mepolizumab, se navíc ve srovnání s placebem snížila anualizovaná míra výskytu relapsů o 50 %: 1,14 vs. 2,27.

Snížení dávek perorálních kortikosteroidů

Pacientům léčeným mepolizumabem bylo ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, nutné ve 48.–52. týdnu podávat významně nižší průměrné denní dávky OCS. Během 48. až 52. týdne dosáhlo ve skupině pacientů léčených mepolizumabem 59 % průměrné denní dávky OCS $\leq 7,5$ mg a 44 % dávky ≤ 4 mg ve srovnání s 33 % a 7 % ve skupině s placebem. U 18 % subjektů ve skupině s mepolizumabem bylo možno zcela vysadit OCS oproti 3 % ve skupině s placebem.

Dotazník kontroly astmatu – 6 (ACQ-6)

U pacientů léčených mepolizumabem došlo ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, ve 49.–52. týdnu k významnému zlepšení průměrného skóre ACQ-6.

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Studie 200622 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná 32týdenní studie, která hodnotila 108 pacientů s HES ve věku ≥ 12 let. Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě HES jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 300 mg mepolizumabu nebo placebo. Ve studii 200622 základní léčba HES zahrnovala mimo jiné OCS, imunosupresiva, cytotoxickou léčbu a další symptomatickou léčbu související s HES, jako např. omeprazol.

Pacienti zařazení do studie prodělali nejméně dvě vzplanutí HES a při screeningu měli počet eosinofilů v krvi ≥ 1000 buněk/ μ l. Ze studie byli vyloučeni pacienti s FIP1L1-PDGFR-alfa pozitivitou.

Primárním cílem studie 200622 byl podíl pacientů, u nichž došlo v průběhu 32týdenního léčebného období ke vzplanutí HES. Vzplanutí HES bylo definováno jako zhoršení klinických známek a příznaků HES, jež vyvolalo potřebu zvýšit dávky OCS, případně léčbu HES doplnit o vyšší/další dávky cytotoxické či imunosupresivní medikace, nebo jako nutnost podání zaslepených aktivních OCS v důsledku zvýšení počtu eosinofilů v krvi (dvakrát a více).

Primární analýza srovnávala pacienty, u nichž došlo ke vzplanutí HES nebo kteří odstoupili ze studie, ve skupině s mepolizumabem a ve skupině s placebem. V průběhu 32týdenního léčebného období zaznamenalo vzplanutí HES nebo odstoupení ze studie o 50 % méně pacientů ve skupině léčené 300 mg mepolizumabu oproti skupině s placebem; konkrétně 28 % oproti 56 % (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (viz tabulka 7).

Sekundární cíle zahrnovaly dobu do prvního vzplanutí HES, podíl pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí HES mezi 20. a 32. týdnem, výskyt vzplanutí HES a změnu závažnosti únavy oproti výchozímu stavu. Všechny sekundární cíle dosáhly statistické významnosti a podpořily výsledky primárního cíle (viz obrázek 2 a tabulka 8).

Tabulka 7: Výsledky primárního cíle/analýzy u populace Intent to Treat (studie 200622)

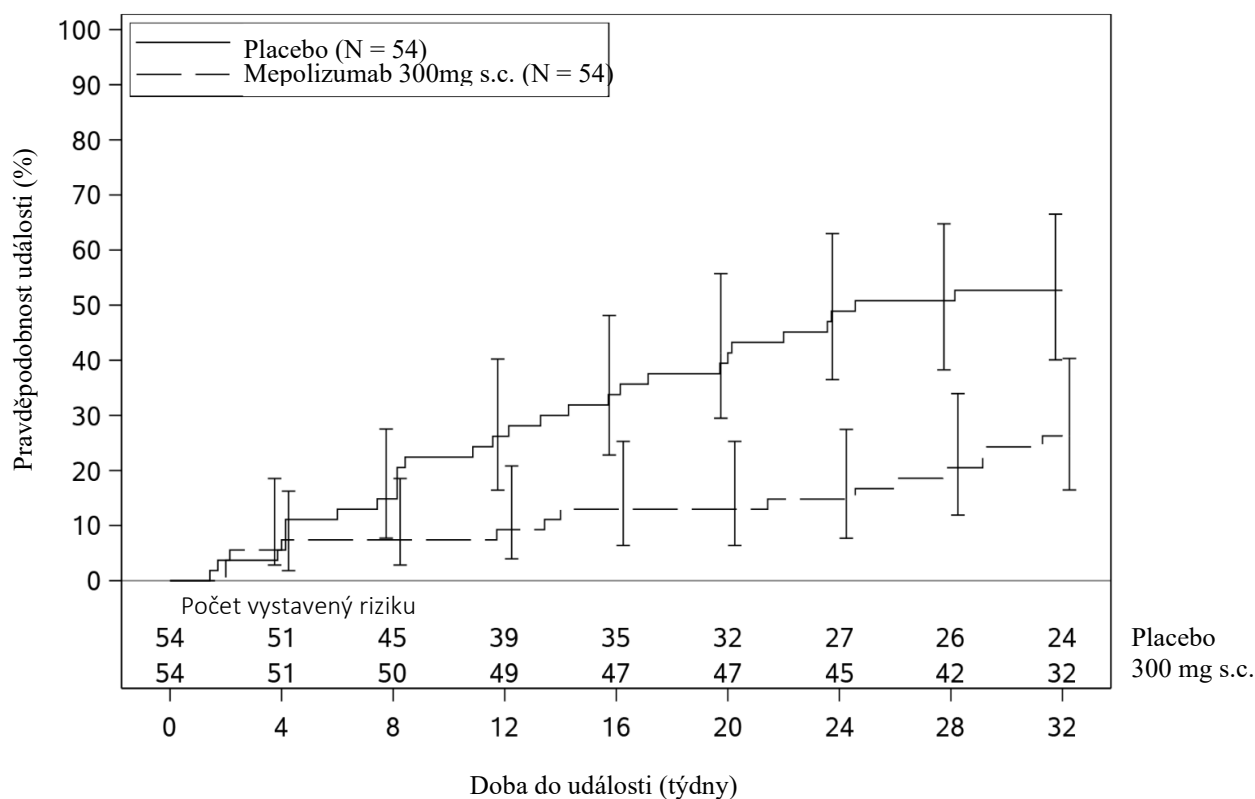
	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Podíl pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí HES		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES nebo pacienti, kteří ze studie odstoupili (%)	15 (28)	30 (56)
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienti bez vzplanutí HES, kteří odstoupili (%)	1 (2)	2 (4)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p-hodnota dle CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelův test

Doba do prvního vzplanutí

U pacientů, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg, došlo oproti placebu k významnému prodloužení doby do prvního vzplanutí. Riziko prvního vzplanutí HES v průběhu léčebného období bylo u pacientů léčených mepolizumabem ve srovnání se skupinou s placebem o 66 % nižší (poměr rizik: 0,34; 95% CI: 0,18; 0,67; p = 0,002).

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka do doby prvního vzplanutí HES



Tabulka 8: Výsledky dalších sekundárních cílů u populace Intent to Treat (studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Vzplanutí HES mezi 20. a 32. týdnem včetně		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES nebo pacienti, kteří ze studie odstoupili (%)	9 (17)	19 (35)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	0,33 (0,13;0,85)	
p-hodnota dle CMH	0,02	
Výskyt vzplanutí HES		
Odhadovaný průměrný výskyt za rok	0,50	1,46
Poměr výskytu (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-hodnota na základě Wilcoxonova rank-sum testu	0,002	
Změna oproti výchozí hodnotě závažnosti únavy dle položky 3 skóre BFI (Brief Fatigue Inventory) (nejhorší stupeň únavy za uplynulých 24 hodin) ve 32. týdnu^b		
Medián změny položky 3 BFI	-0,66	0,32

Srovnání p-hodnoty na základě Wilcoxonova rank-sum testu (mepolizumab vs. placebo)	0,036	
--	-------	--

^a Poměr výskytu < 1 hovoří ve prospěch mepolizumabu.

^b U pacientů, u nichž údaje chybí, byla použita nejhorší zaznamenaná hodnota. Škála položky 3 BFI: 0 = žádná únava; 10 = maximální únava, jakou si lze představit
CMH = Cochran-Mantel-Haenszelův test

Otevřená návazná studie

Studie 205203 byla 20týdenní otevřená návazná studie ke studii 200622. Léčba HES mohla být upravena dle místních standardů péče, přičemž zůstala zachována léčba 300 mg mepolizumabu od 4. týdne. U pacientů, kteří v rámci této studie 205203 pokračovali v léčbě mepolizumabem, zůstal zachován účinek mepolizumabu na pokles počtu vzplanutí HES vykázaný studií 200622, v níž u 94 % pacientů (47 z 50) nedošlo ke vzplanutí.

Ze 72 pacientů, jimž bylo v průběhu 0. až 4. týdne návazné otevřené studie nutno podat OCS, jich 28 % dosáhlo v průběhu 16. až 20. týdne snížení průměrné denní dávky OCS o ≥ 50 %.

Pediatrická populace

Těžké refrakterní eosinofilní astma

Ve studii MEA115588 a ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii 200862 bylo zahrnuto 34 dospívajících (ve věku 12 až 17 let). Z těchto 34 pacientů 12 obdrželo placebo, 9 obdrželo mepolizumab 75 mg intravenózně a 13 obdrželo mepolizumab 100 mg subkutánně. V kombinovaných analýzách těchto studií bylo pozorováno 40% snížení klinicky signifikantních exacerbací u dospívajících léčených mepolizumabem ve srovnání s placebem (relativní riziko 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let.

HES

Do studie 200622 byli zahrnuti čtyři dospívající (ve věku 12–17 let), přičemž po dobu 32 týdnů bylo jednomu z nich podáváno 300 mg mepolizumabu, zatímco zbylým třem placebo. Uvedený jeden dospívající léčený mepolizumabem nezaznamenal do 32. týdne studie 200622 žádné vzplanutí HES. Všichni čtyři dospívající, kteří dokončili studii 200622, pokračovali i v návazné otevřené 20týdenní studii 205203, v jejímž průběhu jeden z těchto čtyř dospívajících zaznamenal vzplanutí HES.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podání u pacientů s astmatem a CRSwNP byla farmakokinetika mepolizumabu v rozmezí dávek 12,5 mg až 250 mg přibližně úměrná dávce. Při subkutánním podání mepolizumabu 300 mg byla přibližně třikrát vyšší systémová expozice než při podávání mepolizumabu 100 mg. Po podání jednorázové 100 mg subkutánní dávky zdravým jedincům byla systémová expozice mepolizumabu mezi lékovými formami srovnatelná.

Absorpce

Po subkutánním podání zdravým dobrovolníkům nebo pacientům s astmatem byl mepolizumab pomalu absorbován s mediánem doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě (t_{max}) v rozmezí od 4 do 8 dnů.

Po podání jednotlivé subkutánní dávky do břicha, stehna nebo paže zdravým osobám byla absolutní biologická dostupnost mepolizumabu 64 %, 71 %, a 75 %. U pacientů s astmatem byla absolutní biologická dostupnost mepolizumabu podaného subkutánně do paže v rozmezí 74 – 80 %. Po

opakovaném subkutánním podávání každé 4 týdny bylo dosaženo v ustáleném stavu přibližně dvojnásobné kumulace.

Distribuce

Po podání jednotlivé intravenózní dávky pacientům s astmatem je průměr distribučního objemu mepolizumabu 55 až 85 ml/kg.

Biotransformace

Mepolizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka degradovaná proteolytickými enzymy, které jsou široce rozšířeny v těle a nejsou omezeny pouze na jaterní tkáň.

Eliminace

Po podání jedné intravenózní dávky pacientům s astmatem byla průměrná systémová clearance (CL) v rozsahu 1,9 až 3,3 ml/den/kg s průměrným terminálním poločasem přibližně 20 dnů. Po subkutánním podání mepolizumabu byl průměrný poločas eliminace ($t_{1/2}$) v rozsahu 16 až 22 dnů. U populačních farmakokinetických analýz byla stanovena systémová clearance mepolizumabu 3,1 ml/den/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Pro starší pacienty (≥ 65 let) existují pouze omezené farmakokinetické údaje ze všech klinických studií ($n = 90$). Výsledky populační analýzy farmakokinetiky však nenaznačily vliv věku v rozmezí 12 až 82 let na farmakokinetiku mepolizumabu.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny formální studie pro zjištění vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku mepolizumabu. Podle populační analýzy farmakokinetiky není pro pacienty s clearance kreatininu v rozmezí 50 – 80 ml/min nutná úprava dávky. Pro pacienty s clearance kreatininu < 50 ml/min jsou dostupné pouze omezené údaje.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny formální studie pro zjištění vlivu poruchy funkce jater na farmakokinetiku mepolizumabu. Vzhledem k tomu, že mepolizumab je degradován široce rozšířenými proteolytickými enzymy, které nejsou omezeny na jaterní tkáň, je nepravděpodobné, že by změna funkce jater měla vliv na eliminaci mepolizumabu.

Pediatriká populace

Těžké eosinofilní astma a HES

Pro pediatrikou populaci jsou dostupné farmakokinetické údaje omezené (59 pacientů s eosinofilní esofagitidou, 55 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem a 1 pacient s HES). Farmakokinetika intravenózního mepolizumabu byla hodnocena populační analýzou farmakokinetiky v pediatriké studii provedené u pacientů ve věku 2 – 17 let s eosinofilní esofagitidou. Farmakokinetika u dětí byla většinou odvoditelná od dospělých po přepočtu na tělesnou hmotnost. Farmakokinetika mepolizumabu u dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem nebo HES studovaná ve studiích fáze 3 byla konzistentní s dospělými (viz bod 4.2).

Pediatriká farmakokinetika po subkutánním podávání byla u pacientů ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem zkoumána v otevřené nekontrolované klinické studii trvající

12 týdnů. Farmakokinetika u pediatrických pacientů byla v podstatě konzistentní s dospělými a dospívajícími po započítání tělesné hmotnosti a biologické dostupnosti. Absolutní biologická dostupnost po subkutánním podání se jeví jako úplná ve srovnání se 76% hodnotou pozorovanou u dospělých a dospívajících. Expozice po subkutánním podání buď 40 mg (u tělesné hmotnosti < 40 kg) nebo 100 mg (u tělesné hmotnosti ≥ 40 kg) byla 1,32násobná a 1,97násobná proti expozici pozorované u dospělých užívajících dávku 100 mg. Hodnocení 40mg podkožního dávkovacího režimu podávaného každé 4 týdny dětem ve věku 6 až 11 let v rozmezí 15 – 70 kg tělesné hmotnosti pomocí PK modelování a simulace předpovídá, že expozice tohoto dávkovacího režimu by zůstala v průměru 38% u dospělých při dávce 100 mg. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu mepolizumabu je tento dávkovací režim považován za přijatelný.

EGPA

Farmakokinetika mepolizumabu u dětí (6 až 17 let) s EGPA byla stanovena předpokladem pomocí modelování a simulace na základě farmakokinetiky u jiných eosinofilních onemocnění a předpokládá se, že bude odpovídat farmakokinetice pozorované u dětí s těžkým eosinofilním astmatem. U dětí ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností v širokém rozmezí 15–70 kg lze při doporučeném dávkování předpokládat, že by expozice měla zůstat v průměru na úrovni 26 % expozice, jíž jsou vystaveni dospělí pacienti, jimž je podávána dávka 300 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že mepolizumab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny žádné studie genotoxicity nebo kancerogenity.

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti nebo toxicity po opakovaném podání u opic. Intravenózní a subkutánní podání opicím bylo spojeno se snížením počtu eosinofilů v periférii a v plicích bez toxikologických nálezů.

Předpokládá se, že eosinofily jsou spojeny s imunitní systémovou odpovědí na některé parazitární infekce. Studie provedené u myši léčených anti-IL-5 protilátkami nebo u myši geneticky postrádajících IL-5 nebo eosinofily neukázaly zhoršení schopnosti bojovat s parazitárními infekcemi. Význam těchto nálezů pro člověka není znám.

Fertilita

Ve studii fertility a běžné studii reprodukční toxicity u myši provedené s analogickými protilátkami, které inhibují IL-5 u myši, nebylo pozorováno zhoršení fertility. Tato studie nezahrnovala hodnocení vrhu nebo funkční zhodnocení mláďat.

Březost

U opic neměl mepolizumab žádný vliv na březost nebo embryo-fetální a postnatální vývoj (včetně imunitních funkcí) mláďat. Vyšetření interních nebo skeletálních malformací nebylo provedeno. Údaje získané ze studií u opic makaků jávských prokázaly, že mepolizumab prochází placentou. Koncentrace mepolizumabu byly přibližně 1,2krát až 2,4krát vyšší u mláďat než u matek po dobu několika měsíců po porodu a neovlivňovaly imunitní systém mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové
Polysorbát 80
Dihydrát dinatrium-edetátu
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k nedostupnosti studií kompatibility, tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud je to nutné, předplněné pero a předplněné injekční stříkačky mohou být vyjmuty z chladničky a uchovávány v neotevřeném balení po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (do 30 °C), pokud jsou chráněny před světlem. Po 7 dnech mimo chladničku je třeba balení zlikvidovat.

Předplněné pero nebo předplněné injekční stříkačky musí být podány do 8 hodin po otevření balení. Pokud není balení přípravku podáno do 8 hodin, je třeba ho zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru

1 ml roztoku ve stříkačce ze skla třídy I s fixní jehlou (nerezová ocel) v předplněném peru.

Velikost balení:

1 předplněné pero

Vícečetné balení se skládá ze 3 (3 balení po 1) předplněných per.

Vícečetné balení se skládá z 9 (9 balení po 1) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku ve stříkačce ze skla třídy I s fixní jehlou (nerezová ocel) a pasivním bezpečnostním chráničem jehly.

Velikost balení:

1 předplněná injekční stříkačka

Vícečetné balení se skládá ze 3 (3 balení po 1) předplněných injekčních stříkaček.

Vícečetné balení se skládá z 9 (9 balení po 1) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml roztoku v 1ml stříkačce ze skla třídy I s fixní jehlou (nerezová ocel) a pasivním bezpečnostním chráničem jehly.

Velikost balení:

1 předplněná injekční stříkačka

Vícečetné balení se skládá ze 3 (3 balení po 1) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před aplikací musí být roztok zkontrolován vizuálně. Roztok musí být čirý až opaleskující, bezbarvý až světle nažloutlý až světle hnědý. Pokud je roztok zakalený, odlišně zbarvený nebo obsahuje částičky, roztok nesmí být podán.

Po vyndání předplněného pera nebo předplněné injekční stříkačky z chladničky musí být samotné pero nebo injekční stříkačka/stříkačky uloženy v pokojové teplotě alespoň 30 minut před podáním injekce přípravku Nucala.

Přesný popis pokynů pro podkožní podávání přípravku Nucala v předplněném peru nebo předplněných injekčních stříkačkách naleznete na konci příbalové informace.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/15/1043/003 1 předplněné pero

EU/1/15/1043/004 3 (3x 1) předplněná pera (vícečetné balení)

EU/1/15/1043/007 9 (9x 1) předplněných per (vícečetné balení)

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/15/1043/005 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/15/1043/006 3 (3x 1) předplněné injekční stříkačky (vícečetné balení)

EU/1/15/1043/008 9 (9x 1) předplněných injekčních stříkaček (vícečetné balení)

Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/15/1043/009 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/15/1043/010 3 (3x 1) předplněné injekční stříkačky (vícečetné balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. prosince 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 10. srpna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje mepolizumabum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku mepolizumabum 100 mg.

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná na ovariálních buňkách čínských křečků rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Lyofilizovaný bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Těžké eosinofilní astma

Nucala je indikována jako přídatná léčba těžkého refrakterního eosinofilního astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších (viz bod 5.1).

Chronická rinosinitida s nosní polypózou (CRSwNP)

Nucala je indikována jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům k léčbě dospělých pacientů s těžkou CRSwNP, u nichž léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dosažení dostatečné kontroly.

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

Nucala je indikována jako přídatná léčba pro pacienty ve věku 6 let a starších s relabující-remitentní nebo refrakterní eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA).

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Nucala je indikována jako přídatná léčba pro dospělé pacienty s nedostatečně kontrolovaným hypereosinofilním syndromem bez zjiitelné nehematologické sekundární příčiny (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Nucala má být předepisován lékaři, kteří mají zkušenost s diagnózou a léčbou těžkého refrakterního eosinofilního astmatu CRSwNP, EGPA nebo HES.

Dávkování

Těžké eosinofilní astma

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let

Doporučená dávka mepolizumabu je 40 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a úrovně kontroly exacerbací.

CRSwNP

Dospělí

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby CRSwNP nevykazují žádnou odpověď, lze zvážit alternativní léčbu. U některých pacientů, u nichž je odpověď na léčbu zpočátku pouze částečná, může následně dojít ke zlepšení, pokud se v léčbě pokračuje po dobu delší než 24 týdnů.

EGPA

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Doporučená dávka mepolizumabu je 300 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Dávkování mepolizumabu u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let s EGPA vychází z dat získaných modelováním a simulacemi (viz bod 5.2).

Děti ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Doporučená dávka mepolizumabu je 200 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností < 40 kg

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a zlepšení kontroly symptomů.

Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit rovněž u pacientů, u nichž dojde k rozvoji život ohrožujících projevů EGPA, neboť u této populace nebyl přípravek Nucala hodnocen.

HES

Dospělí

Doporučená dávka mepolizumabu je 300 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a úrovně kontroly symptomů.

Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit rovněž u pacientů, u nichž dojde k rozvoji život ohrožujících projevů HES, neboť u této populace nebyl přípravek Nucala hodnocen.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Těžké eosinofilní astma

Děti mladší než 6 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu u dětí mladších 6 let dosud nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Děti ve věku 6 až 17 let

Dávkování mepolizumabu u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem bylo stanoveno na základě limitovaných studií účinnosti, farmakokinetických studií a studií farmakodynamiky, a bylo podpořeno modelacemi a simulačními daty (viz body 5.1 a 5.2).

CRSwNP u dětí mladších 18 let

Bezpečnost a účinnost u dětí s CRSwNP ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

EGPA u dětí mladších 6 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu nebyla u dětí mladších 6 let stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

HES u dětí mladších 18 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Nucala je určen pouze pro subkutánní injekční podání a má být podáván zdravotnickým pracovníkem. Injekce může být podána do horní části paže, do stehna nebo břicha.

V případě podání více než jedné injekce se doporučuje, aby místa vpichu každé injekce byla od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Prášek je před podáním nutno rekonstituovat a rekonstituovaný roztok má být okamžitě aplikován. Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Jedna lahvička mepolizumabu má být použita pro jednoho pacienta a zůstatek v lahvičce má být znehodnocen.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Pro dohledatelnost podání biologických léčebných přípravků musí být přesně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Exacerbace astmatu

Mepolizumab se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu.

Během léčby se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo exacerbacemi. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud není po zahájení léčby jejich astma pod kontrolou nebo se zhoršuje.

Kortikosteroidy

Náhlé vysazení kortikosteroidů po zahájení léčby mepolizumabem se nedoporučuje. Pokud je potřeba snižování dávek kortikosteroidů, má být postupné a prováděné pod dohledem lékaře.

Hypersenzitivita a reakce spojené s podáním

Po podání mepolizumabu se vyskytly akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. anafylaxe, kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se objevují obvykle během několika hodin po podání, v některých případech však měly opožděný nástup (tj. typicky v průběhu několika dnů). Tyto reakce se poprvé mohou objevit až po delší době léčby (viz bod 4.8). V případě reakce přecitlivělosti má být zahájena příslušná léčba podle aktuálního klinického stavu pacienta.

Parazitární infekce

Eosinofily mohou být zapojeny do imunologické odpovědi na některé parazitární infekce. Pacienty s již existující parazitární infekcí je nutno před zahájením léčby mepolizumabem léčit. Jsou-li pacienti infikováni během léčby mepolizumabem a neodpovídají-li na antiparazitární léčbu, je třeba zvážit dočasné přerušování léčby.

EGPA ohrožující orgány a život ohrožující onemocnění

Přípravek Nucala nebyl u pacientů s projevy EGPA ohrožujícími orgány nebo život hodnocen (viz bod 4.2).

Život ohrožující HES

Přípravek Nucala nebyl u pacientů s život ohrožujícími projevy HES hodnocen (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Clearance mepolizumabu není ovlivněna enzymy cytochromu P450, efluxními pumpami a mechanismem vazby na bílkoviny. Ukázalo se, že zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů (např. IL-6) potlačují tvorbu enzymů CYP450 a transportérů léčiv prostřednictvím interakce s jejich příbuznými receptory na hepatocytech. Zvýšení systémových prozánětlivých markerů u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu je však minimální a neexistuje průkaz exprese IL-5 alfa receptorů na hepatocytech. Pravděpodobnost potenciálních lékových interakcí s mepolizumabem je tedy nízká.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Množství údajů (výsledky u méně než 300 těhotenství) o podávání mepolizumabu těhotným ženám je omezeno.

U opic mepolizumab prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciál škodlivosti pro plod není znám.

Z bezpečnostních důvodů se upřednostňuje nepodávat přípravek Nucala v průběhu těhotenství. Podávání přípravku Nucala těhotným ženám je třeba zvážit pouze, pokud očekávaný přínos pro matku převyšuje jakékoli možné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se mepolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Mepolizumab se však vylučoval do mléka opic makaků jávských v koncentracích nižších než 0,5 % koncentrací detekovaných v plazmě.

O tom, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Nucala, je nutno rozhodnout na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se fertility u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky anti-IL-5 léčby na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nucala nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Těžké eosinofilní astma

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých a dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (20 %), reakce v místě podání injekce (8 %) a bolest zad (6 %).

CRSwNP

V placebem kontrolované studii u pacientů s CRSwNP byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (18 %) a bolest zad (7 %).

EGPA

V placebem kontrolované studii u pacientů s EGPA byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (32 %), reakce v místě vpichu (15 %) a bolest zad (13 %). U 4 % pacientů s EGPA byly hlášeny systémové alergické/hypersenzitivní reakce.

HES

V placebem kontrolované studii u pacientů s HES byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (13 %), infekce močových cest (9 %), reakce v místě vpichu a horečka (obojí po 7 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka níže shrnuje nežádoucí účinky z placebem kontrolovaných studií pro těžké eosinofilní astma u pacientů užívajících mepolizumab 100 mg subkutánně (n = 263), z randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 52týdenní studie se zařazením pacientů s CRSwNP, kterým byl podáván mepolizumab 100 mg subkutánně (n = 206), pacientů s EGPA, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg subkutánně (n = 68), ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované 32týdenní studii pacientů s HES, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg subkutánně (n = 54) a ze spontánních hlášení po uvedení na trh. Bezpečnostní data jsou dostupná také z otevřených pokračujících studií u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let). Bezpečnostní profil mepolizumabu u pacientů s HES (n = 102) zahrnutých do 20týdenní otevřené návazné studie byl podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů v klíčové placebem kontrolované studii.

Četnost je definována za pomoci následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	Infekce dolních cest dýchacích	Časté
	Infekce močových cest	
	Faryngitida	
	Herpes zoster**	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce (systémové alergické)*	Časté
	Anafylaxe**	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kongesce nosní sliznice	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest v nadbříšku	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Ekzém	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad	Časté
	Artralgie**	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce spojené s podáním (systémové nealergické)***	Časté
	Reakce v místě podání injekce	
	Pyrexie	

* Systémové reakce, včetně hypersenzitivity, byly ve studiích těžkého eosinofilního astmatu hlášeny s celkovou incidencí srovnatelnou s placebem. Příklady hlášených souvisejících projevů a popis doby jejich nástupu jsou uvedeny v bodě 4.4.

** Údaje ze spontánního postmarketingového hlášení.

*** Nejčastější příznaky spojené s hlášeními systémových nealergických reakcí souvisejících s podáním byly u pacientů zařazených do studií těžkého eosinofilního astmatu vyrážka, zarudnutí

a myalgie. Tyto projevy byly hlášeny zřídka a u < 1 % pacientů, kterým byl podán mepolizumab 100 mg subkutánně.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u CRSwNP

V 52týdenní placebem kontrolované studii byly hlášeny systémové alergické reakce (hypersenzitivita typu I) u 2 pacientů (< 1 %) ve skupině, která dostávala mepolizumab 100 mg, a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Jiné systémové reakce nebyly ve skupině, která dostávala mepolizumab 100 mg, hlášeny u žádného z pacientů, a ve skupině s placebem je hlásil jeden pacient (< 1 %).

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u EGPA

V 52týdenní placebem kontrolované studii dosáhl ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, procentuální podíl pacientů, u nichž se vyskytly systémové (alergické a nealergické) reakce, 6 % oproti 1 % pacientů ve skupině s placebem. Systémové alergické/hypersenzitivní reakce hlásily 4 % pacientů ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, a 1 % pacientů ve skupině s placebem. Systémové nealergické reakce (angioedém) byly hlášeny u 1 (1 %) pacienta ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, a u žádného pacienta ve skupině s placebem.

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u HES

Ve 32týdenní placebem kontrolované studii nahlásil ve skupině, již byl podáván mepolizumab 300 mg, systémové (jiné) reakce jeden pacient (2 %) (multifokální kožní reakce) a ve skupině s placebem žádný pacient.

Místní reakce po injekčním podání

Těžké eosinofilní astma

V placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt lokálních reakcí po injekčním podání 8 % v případě subkutánního podání 100 mg mepolizumabu a 3 % u placebo. Všechny tyto nežádoucí účinky nebyly závažné, byly mírné až střední intenzity a většina odezněla během několika dnů. Místní reakce po injekčním podání se vyskytly hlavně na začátku léčby a během doby, kdy byly podány první 3 injekce, se snižující se tendencí po následujících injekcích. Nejčastěji hlášené projevy nežádoucích účinků zahrnují bolest, zarudnutí, otok, svědění a pocit pálení.

CRSwNP

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě injekce (např. zarudnutí, svědění) vyskytly u 2 % pacientů dostávajících mepolizumab 100 mg ve srovnání s < 1 % u pacientů dostávajících placebo.

EGPA

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě injekce (např. bolest, zarudnutí, otok) vyskytly u 15 % pacientů dostávajících mepolizumab 300 mg ve srovnání s 13 % pacientů dostávajících placebo.

HES

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě vpichu (např. pálení, svědění) vyskytly u 7 % pacientů dostávajících mepolizumab 300 mg ve srovnání se 4 % u pacientů dostávajících placebo.

Pediatrická populace

Těžké eosinofilní astma

Třicet sedm dospívajících (ve věku 12 – 17 let) bylo zahrnuto ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích (25 léčených mepolizumabem intravenózně nebo subkutánně) trvajících 24 až 52 týdnů. Třicet šest pediatrických pacientů (ve věku 6 – 11 let) obdrželo mepolizumab subkutánně v otevřené studii trvající 12 týdnů. Po přerušení léčby na dobu 8 týdnů, 30 z těchto pacientů, obdrželo mepolizumab po dobu dalších 52 týdnů. Bezpečnostní profil nežádoucích účinků byl podobný jako u dospělých. Nebyly pozorovány žádné další nežádoucí účinky.

HES

Do placebem kontrolované studie 200622 byli zahrnuti čtyři dospívající ve věku 12–17 let, přičemž po dobu 32 týdnů bylo jednomu z nich podáváno 300 mg mepolizumabu, zatímco zbylým třem placebo. Všichni čtyři dospívající pokračovali ve 20týdenní otevřené návazné studii 205203 (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinické studii byly pacientům s eosinofilním onemocněním podány jednotlivé dávky až do 1 500 mg intravenózně bez zaznamenání toxicity závislé na dávce.

Při předávkování mepolizumabem neexistuje žádná specifická léčba. Pokud dojde k předávkování, je třeba podle potřeby zahájit podpurnou léčbu s odpovídajícím sledováním pacienta.

Další léčba by měla odpovídat klinickým příznakům nebo doporučením národního toxikologického centra, jsou-li k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX09.

Mechanismus účinku

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG1, kappa), která je s vysokou afinitou a specificitou cílená k interleukinu-5 (IL-5). IL-5 je významný cytokin odpovědný za růst a diferenciaci, nábor, aktivaci a přežití eosinofilů. Mepolizumab inhibuje biologickou aktivitu IL-5 s nanomolární potencí blokováním vazby IL-5 na alfa řetězec komplexu IL-5 receptoru umístěného na povrchu eosinofilní buňky. Tím inhibuje signalizační funkci IL-5 a snižuje produkci a přežití eosinofilů.

Farmakodynamické účinky

Těžké eosinofilní astma

U pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (dospělí/dospívající), po podávání subkutánní dávky 100 mg každé 4 týdny po dobu 32 týdnů došlo ke snížení hodnot geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 290 buněk/ μ l na počátku léčby na 40 buněk/ μ l v týdnu 32 (n = 182), což znamenalo pokles oproti placebu o 84 %.

Tato velikost redukce eosinofilů v krvi byla udržována u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let) v otevřených pokračujících studiích.

U dětí ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, kterým byl podáván mepolizumab subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů, došlo ke snížení hodnot geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 306 (n = 16) na 48 buněk/ μ l (n = 15) na počátku léčby až do týdne 52. při dávce 40 mg (u tělesné hmotnosti < 40 kg) a z 331 na 44 buněk/ μ l (n = 10) při podání 100 mg (u tělesné hmotnosti \geq 40 kg), což znamenalo pokles na počátku léčby o 85 % a 87 %.

U dospělých, dospívajících a dětí bylo toto snížení pozorováno během 4 týdnů léčby.

CRSwNP

U pacientů s CRSwNP došlo po podávání dávky 100 mg mepolizumabu subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů ke snížení geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 390 buněk/ μ l (n = 206) na počátku léčby na 60 buněk/ μ l v týdnu 52 (n = 126), což odpovídá poklesu hodnot geometrického průměru oproti placebu o 83 %. Pokles tohoto rozsahu byl pozorován po 4 týdnech léčby a přetrvával po celou dobu léčby 52 týdnů.

EGPA

U pacientů s EGPA došlo po podávání dávky 300 mg mepolizumabu subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů ke snížení geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi ze 177 buněk/ μ l (n = 68) na počátku léčby na 38 buněk/ μ l (n = 64) v 52. týdnu. V porovnání s placebem došlo ke snížení hodnot geometrického průměru o 83 % a pokles tohoto rozsahu byl pozorován po 4 týdnech léčby.

HES

U pacientů s HES (dospělí/dospívající) byl po podávání dávky 300 mg mepolizumabu subkutánně každé 4 týdny po dobu 32 týdnů pozorován pokles eosinofilů v krvi po 2 týdnech léčby. Ke 32. týdnu došlo ke snížení hodnot geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi na 70 buněk/ μ l (n = 48) z 1460 buněk/ μ l (n = 54) na počátku léčby a oproti placebu byl zaznamenán pokles geometrického průměru o 92 %. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě mepolizumabem v otevřené návazné studii, pokles tohoto rozsahu přetrvával i po dobu dalších 20 týdnů.

Imunogenicita

Těžké eosinofilní astma CRSwNP, EGPA a HES

Vzhledem k potenciálním imunogenním vlastnostem bílkovinných a peptidických léčiv se mohou v průběhu léčby u pacientů vyvinout protilátky proti mepolizumabu. V placebem kontrolovaných klinických studiích byly po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 15 z 260 (6 %) dospělých a dospívajících s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem léčených 100mg u 6 ze 196 (3 %) dospělých s CRSwNP léčených dávkou 100 mg, u 1 z 68 (< 2 %) dospělých pacientů s EGPA léčených dávkou 300 mg a u 1 z 53 (2 %) dospělých a dospívajících s HES léčených dávkou 300mg mepolizumabu subkutánně.

Profil imunogenicity mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let) nebo u pacientů s HES (n = 102) s trváním léčby 20 týdnů v otevřených pokračujících studiích byl podobný profilu, který byl pozorován v placebem kontrolovaných studiích.

U dětí ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem po podání dávky buď 40 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti < 40 kg) nebo 100 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti ≥ 40 kg), byly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 2 z 35 (6 %) po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu během krátké úvodní fáze studie. Žádné děti neměly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu během dlouhodobé fáze studie. Neutralizující protilátky byly detekovány u jednoho dospělého pacienta s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem a u žádného pacienta s CRSwNP, EGPA nebo HES. U většiny pacientů neovlivnily protilátky proti mepolizumabu znatelně farmakokinetiku ani farmakodynamiku mepolizumabu a nebyl zaznamenán vztah mezi titry protilátek a změnou počtu eosinofilů v krvi.

Klinická účinnost

Těžké eosinofilní astma

Účinnost mepolizumabu v léčbě cílové skupiny pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem byla hodnocena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích s paralelními skupinami trvajících 24 – 52 týdnů, provedených u pacientů ve věku 12 let a starších. Tito pacienti buď neměli astma pod kontrolou (výskyt alespoň dvou těžkých exacerbací během předchozích 12 měsíců) jejich současnou standardní léčbou, včetně léčby zahrnující přinejmenším kombinaci vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů (IKS) s přidanou udržovací léčbou, nebo byli závislí na podávání systémových kortikosteroidů. Přidaná udržovací léčba zahrnovala dlouhodobě působící beta₂-adrenergní agonisty (LABA), antagonisty leukotrienů, dlouhodobě působící muskarinové antagonisty (LAMA), theofylin a perorální kortikosteroidy (OCS).

Dvě studie sledující výskyt exacerbací astmatu MEA112997 a MEA115588 celkově zahrnovaly 1 192 pacientů, v průměrném věku 49 let (rozmezí věku 12 – 82 let), 60 % pacientů tvořily ženy. Podíl pacientů na udržovací OCS léčbě byl 31 %, resp. 24 %. Pro zařazení do studie bylo požadováno, aby pacienti měli v anamnéze dvě nebo více těžkých exacerbací astmatu vyžadujících léčbu perorálními nebo systémovými kortikosteroidy během posledních 12 měsíců a sníženou funkci plic před začátkem léčby mepolizumabem (prebronchodilatační hodnota FEV₁ < 80 % u dospělých a < 90 % u dospívajících). Průměrný počet exacerbací v posledním roce byl 3,6 a průměrná prebronchodilatační FEV₁ byla 60 % náležité hodnoty. V průběhu studií pacienti pokračovali v již zavedené léčbě astmatu.

Do studie MEA115575 sledující perorální kortikosteroidy šetřící efekt bylo zařazeno celkem 135 pacientů (55 % žen, průměrný věk 50 let), kteří byli léčeni OCS (v dávce 5 – 35 mg podávané denně) a vysokou dávkou IKS a další přidanou udržovací léčbou.

Studie MEA112997 (DREAM) sledující účinnost různých dávek

Ve studii MEA112997, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii s paralelními skupinami trvajících 52 týdnů se zařazením 616 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, mepolizumab v dávce 75 mg, 250 mg nebo 750 mg podané intravenózně ve srovnání s placebem významně snižoval výskyt klinicky významných exacerbací astmatu (definovaných jako zhoršující se astma vyžadující použití perorálních nebo systémových kortikosteroidů a/nebo hospitalizaci a/nebo návštěvy na pohotovostním oddělení) (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Četnost klinicky významných exacerbací v 52. týdnu u populace Intent to Treat

	Intravenózní mepolizumab			Placebo n = 155
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	
Výskyt exacerbací/rok	1,24	1,46	1,15	2,40
Procento snížení	48 %	39 %	52 %	
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	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	

Studie MEA115588 (MENSA) sledující snížení výskytu exacerbací

MEA115588 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie s paralelními skupinami, která hodnotila účinnost a bezpečnost mepolizumabu jako přídatné léčby u 576 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, při kterém byl počet eosinofilů v periferní krvi vyšší nebo rovný 150 buňkám/ μ l na počátku léčby nebo počet eosinofilů v krvi vyšší nebo rovný 300 buňkám/ μ l během posledních 12 měsíců.

Pacientům byl podáván mepolizumab 100 mg subkutánně, mepolizumab 75 mg intravenózně nebo placebo jednou za 4 týdny po dobu 32 týdnů. Primární cíl, snížení četnosti výskytu klinicky významných exacerbací astmatu, byl dosažen u obou skupin léčených mepolizumabem; ve srovnání s placebem bylo dosaženo statistické významnosti ($p < 0,001$). Tabulka 2 shrnuje výsledky pro primární a sekundární cíle u pacientů léčených mepolizumabem podaným subkutánně nebo placebem.

Tabulka 2: Výsledky primárního a sekundárních cílů ve 32. týdnu u populace Intent to Treat (MEA115588)

	Mepolizumab (100 mg s.c.) n = 194	Placebo n = 191
Primární cíl		
Frekvence klinicky významných exacerbací		
Výskyt exacerbací za rok	0,83	1,74
Procento snížení Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	53 % 0,47 (0,35; 0,64)	-
p-hodnota	< 0,001	
Sekundární cíle		
Frekvence exacerbací vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvu na lékařské pohotovosti		
Výskyt exacerbací za rok	0,08	0,20
Procento snížení Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	61 % 0,39 (0,18; 0,83)	-
p-hodnota	0,015	
Frekvence exacerbací vyžadujících hospitalizaci		
Výskyt exacerbací za rok	0,03	0,10
Procento snížení Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	69 % 0,31 (0,11; 0,91)	-
p-hodnota	0,034	
Prebronchodilatační FEV₁ (ml) ve 32. týdnu		
Výchozí (SD)	1 730 (659)	1 860 (631)
Průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	183 (31)	86 (31)
Rozdíl (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11; 184)	
p-hodnota	0,028	
Dotazník Nemocnice Sv. Jiří (SGRQ) ve 32. týdnu		
Výchozí (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Rozdíl (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	

p-hodnota	< 0,001	
-----------	---------	--

Snížení podílu exacerbací podle výchozího počtu eosinofilů v krvi

Tabulka 3 ukazuje výsledky kombinované analýzy dvou studií exacerbací (MEA112997 a MEA115588) podle výchozího počtu eosinofilů v krvi. Podíl exacerbací ve skupině s placebem se zvyšoval se zvyšujícím se výchozím počtem eosinofilů. Snížení poměru výskytu exacerbací u mepolizumabu bylo vyšší u pacientů s vyšším počtem eosinofilů v krvi.

Tabulka 3: Kombinovaná analýza výskytu klinicky významných exacerbací podle výchozího počtu eosinofilů v krvi u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem

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

Studie MEA115575 (SIRIUS) sledující snížení podávaných dávek perorálních kortikosteroidů

MEA115575 hodnotila vliv mepolizumabu 100 mg podaného subkutánně na snížení potřeby podávání udržovacích perorálních kortikosteroidů (OCS) při zachování kontroly astmatu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem. Pacienti měli počet eosinofilů v krvi $\geq 150/\mu\text{l}$ před začátkem léčby mepolizumabem nebo $\geq 300/\mu\text{l}$ během 12 měsíců před screeningem. Pacientům byl podáván mepolizumab nebo placebo jednou za 4 týdny po celou dobu léčby. V průběhu studie pacienti pokračovali v již zavedené léčbě astmatu s výjimkou dávky OCS, která byla snižována každé 4 týdny v průběhu redukční fáze (ve 4. – 20. týdnu), dokud astma zůstávalo pod kontrolou.

Ve studii bylo zahrnuto celkem 135 pacientů: průměrný věk byl 50 let, 55 % byly ženy a 48 % pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy po dobu alespoň 5 let. Výchozí průměrná dávka ekvivalentu prednisonu byla přibližně 13 mg denně.

Primárním cílem bylo procentuální snížení denní dávky OCS (ve 20. – 24. týdnu) při udržení kontroly astmatu dávkami OCS z definovaných kategorií (viz tabulka 4). Předem definované kategorie zahrnovaly procentuální snižování v rozsahu 90 – 100 % až k nulovému snížení dávky prednisonu na konci optimalizační fáze. Srovnání mezi mepolizumabem a placebem bylo statisticky významné ($p = 0,008$).

Tabulka 4: Výsledky primárního a sekundárního cíle ve studii MEA115575

	ITT populace	
	Mepolizumab 100 mg (subkutánně) n = 69	Placebo n = 66
Primární cíl		
Procentuální snížení OCS od výchozí hodnoty (ve 20. – 24. týdnu)		
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 snížení OCS/nedostatečná kontrola astmatu/ukončení léčby	25 (36 %)	37 (56 %)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-hodnota	0,008	
Sekundární cíle (ve 20.-24. týdnu)		
Snížení denní dávky OCS na 0 mg/den	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds poměr (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-hodnota	0,414	
Snížení denní dávky OCS na ≤ 5 mg/den	37 (54 %)	21 (32 %)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-hodnota	0,025	
Medián % snížení denní dávky OCS od výchozí hodnoty (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medián rozdílu (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-hodnota	0,007	

Otevřené pokračující klinické studie u těžkého refrakterního eosinofilního astmatu MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) a 201312 (COSMEX)

Dlouhodobý profil účinnosti mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdnů až 4,5 let) v otevřených pokračujících studiích MEA115666, MEA115661 a 201312 byl obecně jednotný se 3 placebem kontrolovanými studiemi.

Chronická rinosinitida s nosní polypózou (CRSwNP)

Studie 205687 (SYNAPSE) byla 52týdenní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila 407 pacientů ve věku 18 let a starších s CRSwNP. Pro zařazení do studie museli mít pacienti skóre symptomů nosní obstrukce podle VAS (vizuální analogová škála) > 5 z maximálního počtu 10 bodů, celkové skóre symptomů podle VAS > 7 z maximálního počtu 10 bodů a endoskopické skóre oboustranné NP ≥ 5 z maximálního počtu 8 bodů (s minimálním skóre 2 body pro každou z nosních dutin). Pacienti také museli mít v anamnéze za posledních 10 let alespoň jedno předchozí chirurgické odstranění nosních polypů.

Klíčové výchozí charakteristiky zahrnovaly celkové endoskopické skóre NP 5,5, průměr (SD) (1,29), skóre nosní obstrukce dle VAS 9,0, průměr (SD) (0,83), celkové skóre symptomů dle VAS 9,1, průměr (SD) (0,74), skóre ztráty čichu dle VAS 9,7, průměr (SD) (0,72) a Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) 64,1, průměr (SD) (18,32). Geometrický průměr počtu eosinofilů na počátku studie byl

390 buněk/μl (95% CI: 360, 420). Kromě toho 27 % pacientů mělo aspirinem exacerbované respirační onemocnění (AERD) a 48% pacientů mělo v posledních 12 měsících alespoň 1 cyklus léčby OCS pro CRSwNP.

Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě intranazálními kortikosteroidy jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 100 mg mepolizumabu nebo placebo.

Ko-primárními cíli byla změna celkového endoskopického skóre NP v 52. týdnu a změna průměrného skóre nosní obstrukce dle VAS ve 49.–52. týdnu oproti výchozímu stavu. Klíčovým sekundárním cílem byla doba do první operace NP do 52. týdne (operace byla definována jako jakýkoli zákrok zahrnující použití nástrojů a vedoucí k řezu a odstranění tkáně [např. polypektomie] v nosní dutině). U pacientů, kteří dostávali mepolizumab, došlo ve srovnání se skupinou s placebem k významně výraznějšímu zlepšení (poklesu) celkového endoskopického skóre NP v 52. týdnu a skóre nosní obstrukce dle VAS ve 49.–52. týdnu a všechny výsledky sekundárních cílů ukazovaly statisticky významně ve prospěch mepolizumabu (viz tabulka 5 a obrázek 1).

Tabulka 5: Souhrn výsledků primárních a sekundárních cílů (populace Intent to Treat)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Souběžné primární cíle		
Celkové endoskopické skóre v 52. týdnu^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Medián změny od výchozí hodnoty	0,0	-1,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Zlepšení o ≥ 1 bod, n (%)	57 (28)	104 (50)
Zlepšení o ≥ 2 bod, n (%)	26 (13)	74 (36)
Skóre nosní obstrukce dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,82	-4,41
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Zlepšení o ≥ 1 bod, n (%)	100 (50)	146 (71)
Zlepšení o ≥ 3 body, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Klíčový sekundární cíl		
Doba do první operace nosních polypů		
Účastníci s chirurgickým zákrokem	46 (23)	18 (9)
Poměr rizik (mepolizumab/placebo) (95% CI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-hodnota ^c		0,003
Další sekundární cíle		
Celkové skóre dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,90	-4,48
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Zlepšení o ≥ 2,5 bodu (%) ^f	40	64
Celkové skóre SNOT-22 v 52. týdnu^{a,g}		
n	198	205
Medián skóre na počátku (min., max.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Medián změny od výchozí hodnoty	-14,0	-30,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Zlepšení o ≥ 28 bodu (%) ^f	32	54
Pacienti vyžadující do 52. týdne léčbu nosní polypózy systémovými kortikosteroidy		
Počet pacientů s ≥ 1 cyklem léčby OCS	74 (37)	52 (25)

Poměr šancí (Odds ratio) ve srovnání s placebem (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-hodnota ^h		0,020
Složené skóre dle VAS – nosní příznaky (49.–52. týden)^{a,i}		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,89	-3,96
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Zlepšení o ≥ 2 bodu (%) ^f	40	66
Skóre ztráty čichu dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	0,00	-0,53
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Zlepšení o ≥ 3 bodu (%) ^f	19	36

^a Pacientům, kteří před návštěvou podstoupili operaci nosu/sinuplastiku, bylo přiřazeno jejich nejhorší pozorované skóre před operací nosu/sinuplastikou. Těm, kteří odstoupili ze studie bez nosní operace/sinuplastiky, bylo přiřazeno jejich nejhorší pozorované skóre před odstoupením.

^b Na základě Wilcoxon rank-sum testu.

^c Kvantilová regrese s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, výchozí skóre a log(e) výchozího počtu eosinofilů v krvi.

^d Pro účely tohoto hodnocení bylo jako významná změna stanoveno zlepšení skóre nosní obstrukce dle VAS o 3 body u individuálního pacienta.

^e Odhadnuto z Coxova modelu proporcionálních rizik s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, výchozí celkové endoskopické skóre (centrálně stanovené), výchozí skóre nosní obstrukce dle VAS, log(e) výchozího počtu eosinofilů v krvi a počet předchozích operací (1, 2, > 2 jako ordinální číslo).

^f Pro účely tohoto hodnocení byla jako hranice zlepšení stanovena významná změna u individuálního pacienta

^g Zlepšení bylo zaznamenáno ve všech 6 oblastech symptomů a dopadů spojených s CRSwNP.

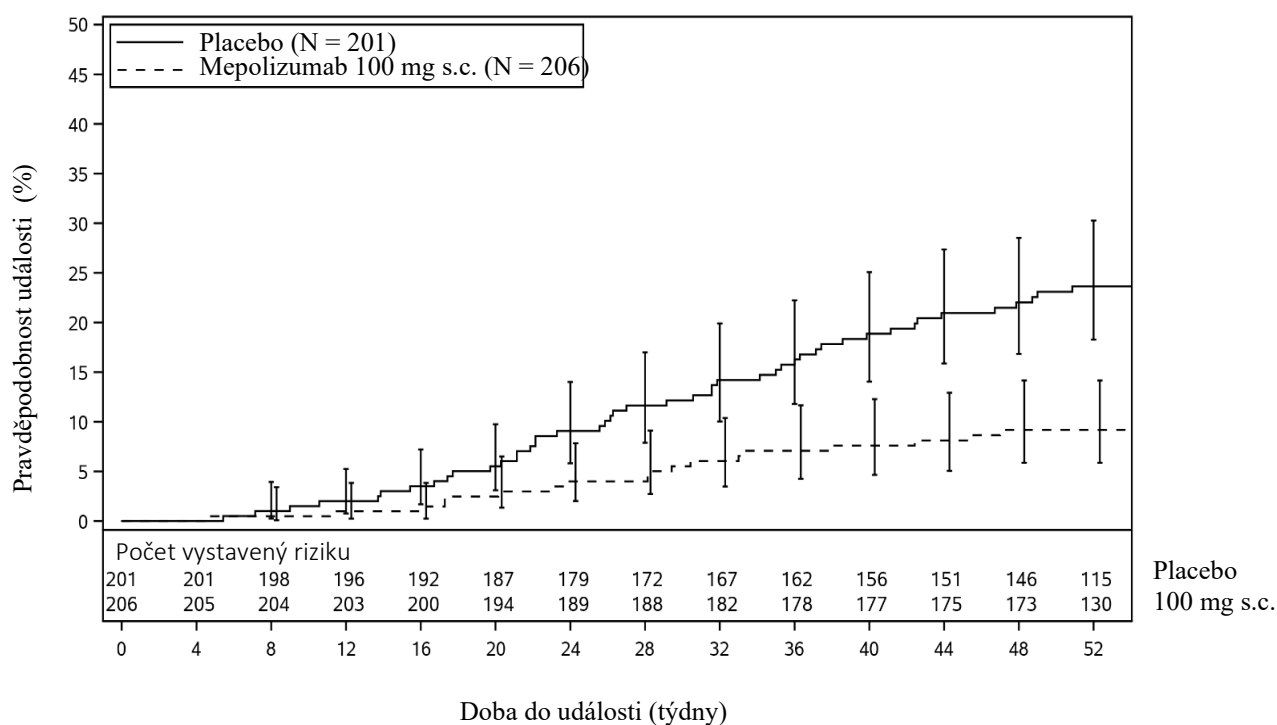
^h Analýza pomocí logistického regresního modelu s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, počet cyklů léčby NP pomocí OCS v posledních 12 měsících (0, 1, > 1 jako ordinální číslo), výchozí celkové endoskopické skóre nosní polypózy (centrálně stanovené), výchozí skóre nosní obstrukce dle VAS a log(e) výchozího počtu eosinofilů v krvi.

ⁱ Složené skóre dle VAS zahrnující nosní obstrukci, výtok z nosu, přítomnost hlenu v krku a ztrátu čichu.

Doba do první operace NP

Během 52týdenního období léčby existovala u pacientů ve skupině s mepolizumabem nižší pravděpodobnost, že podstoupí operaci NP, než u pacientů ve skupině s placebem. Riziko chirurgického zákroku v průběhu léčby bylo u pacientů léčených mepolizumabem ve srovnání se skupinou s placebem významně nižší o 57 % (poměr rizik: 0,43; 95% CI: 0,25; 0,76; p = 0,003).

Obrázek 1: Kaplanova Meierova křivka doby do první operace nosních polypů



Post-hoc analýza podílu pacientů, kteří podstoupili operaci, ukázala 61% snížení pravděpodobnosti operace oproti placebo (OR: 0,39, 95% CI: 0,21, 0,72; $p = 0,003$).

Pacienti s CRSwNP s komorbidním astmatem

U 289 (71 %) pacientů s komorbidním astmatem prokázaly předem specifikované analýzy zlepšení souběžných primárních cílů. Tento výsledek je konzistentní se zlepšením pozorovaným v celkové populaci u pacientů, kteří dostávali mepolizumab 100 mg, ve srovnání se skupinou s placebem. Navíc u těchto pacientů, kterým byl podáván mepolizumab 100 mg, došlo dle dotazníku Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) oproti skupině s placebem v 52. týdnu k získání větší kontroly nad astmatem ve srovnání s výchozím stavem (medián změny [Q1, Q3] -0,80 [-2,20; 0,00] a 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

MEA115921 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, 52týdenní studie hodnotící 136 dospělých pacientů s EGPA, kteří měli v anamnéze relabující nebo refrakterní onemocnění a kteří byli na stabilní léčbě perorálními kortikosteroidy (OCS; $\geq 7,5$ až ≤ 50 mg prednizolonu/prednizonu denně) se stabilní imunosupresivní léčbou nebo bez ní (s výjimkou cyklofosfamidu). V průběhu studie byla povolena jiná základní standardní léčba. Padesát tři procent ($n = 72$) pacientů užívalo současně stabilní imunosupresivní léčbu. Pacienti s orgány nebo život ohrožující EGPA byli ze studie MEA115921 vyloučeni.

Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě prednizolonem/prednizonem s imunosupresivní léčbou nebo bez ní jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 300 mg mepolizumabu nebo placebo. Dávka OCS byla snižována podle uvážení zkoušejícího.

Remise

Souběžnými primárními cíli byly celková souhrnná doba trvání remise, definovaná jako hodnota Birminghamského skóre aktivity vaskulitidy (BVAS) = 0 při dávce prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/den, a podíl pacientů v remisi po 36 a 48 týdnech léčby. BVAS = 0 představuje absenci aktivní vaskulitidy.

Ve srovnání s placebem dosáhli pacienti, kteří dostávali mepolizumab 300 mg, významně delší souhrnné doby v remisi. Ve srovnání s placebem navíc dosáhl významně vyšší podíl pacientů užívajících mepolizumab 300 mg remise jak v 36., tak ve 48. týdnu (tabulka 6).

U obou souběžných primárních cílů byl ve srovnání s placebem příznivý účinek pozorovaný po léčbě mepolizumabem 300 mg přítomen bez ohledu na to, zda pacienti dostávali kromě základní léčby kortikosteroidy také imunosupresiva.

Při použití definice remise pro účely sekundárního cíle jako BVAS=0 při dávce prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg/den dosáhli pacienti dostávající mepolizumab 300 mg také významně delší celkové doby v remisi ($p < 0,001$) a ve srovnání s placebem byl v této skupině také vyšší podíl pacientů v remisi jak v 36., tak ve 48. týdnu ($p < 0,001$).

Tabulka 6: Analýzy souběžných primárních cílů

	Počet (%) pacientů	
	Placebo N = 68	Mepolizumab 300 mg N = 68
Celková doba remise za 52 týdnů		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 až < 12 týdnů	8 (12)	8 (12)
12 až < 24 týdnů	3 (4)	9 (13)
24 až < 36 týdnů	0	10 (15)
³ 36 týdnů	2 (3)	9 (13)
Poměr šancí (Odds ratio) (mepolizumab/placebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-hodnota	---	< 0,001
Pacienti v remisi ve 36. a 48. týdnu	2 (3)	22 (32)
Poměr šancí (Odds ratio) (mepolizumab/placebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-hodnota	---	< 0,001

Poměr šancí (Odds ratio) > 1 hovoří ve prospěch přípravku Nucala. Remise: BVAS = 0 při dávce OCS ≤ 4 mg/den.

Relaps

Ve srovnání s placebem byla doba do prvního relapsu významně delší u pacientů, kteří dostávali mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). U pacientů, kteří dostávali mepolizumab, se navíc ve srovnání s placebem snížila anualizovaná míra výskytu relapsů o 50 %: 1,14 vs. 2,27.

Snížení dávek perorálních kortikosteroidů

Pacientům léčeným mepolizumabem bylo ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, nutné ve 48.–52. týdnu podávat významně nižší průměrné denní dávky OCS. Během 48. až 52. týdne dosáhlo 59 % a 44 % pacientů léčených mepolizumabem průměrné denní dávky OCS ve výši $\leq 7,5$ mg a ≤ 4 mg ve srovnání s 33 % a 7 % ve skupině s placebem. U 18 % subjektů ve skupině s mepolizumabem bylo možno zcela vysadit OCS oproti 3 % ve skupině s placebem.

Dotazník kontroly astmatu – 6 (ACQ-6)

U pacientů léčených mepolizumabem došlo ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, ve 49.–52. týdnu k významnému zlepšení průměrného skóre ACQ-6.

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Studie 200622 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná 32týdenní studie, která hodnotila 108 pacientů s HES ve věku ≥ 12 let. Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě HES jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 300 mg mepolizumabu nebo placebo. Ve studii 200622 základní léčba HES zahrnovala mimo jiné perorální kortikosteroidy (OCS), imunosupresiva, cytotoxickou léčbu a další symptomatickou léčbu související s HES, jako např. omeprazol. Pacienti zařazení do studie prodělali nejméně dvě vzplanutí HES a při screeningu měli počet eosinofilů v krvi ≥ 1000 buněk/ μ l. Ze studie byli vyloučeni pacienti s FIP1L1-PDGFR-alfa pozitivitou. Primárním cílem studie 200622 byl podíl pacientů, u nichž došlo v průběhu 32týdenního léčebného období ke vzplanutí HES. Vzplanutí HES bylo definováno jako zhoršení klinických známek a příznaků HES, jež vyvolalo potřebu zvýšit dávky OCS, případně léčbu HES doplnit o vyšší/další dávky cytotoxické či imunosupresivní medikace, nebo jako nutnost podání zaslepených aktivních OCS v důsledku zvýšení počtu eosinofilů v krvi (dvakrát a více).

Primární analýza srovnávala pacienty, u nichž došlo ke vzplanutí HES nebo kteří odstoupili ze studie, ve skupině s mepolizumabem a ve skupině s placebem. V průběhu 32týdenního léčebného období zaznamenalo vzplanutí HES nebo odstoupení ze studie o 50 % méně pacientů ve skupině léčené 300 mg mepolizumabu oproti skupině s placebem; konkrétně 28 % oproti 56 % (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (viz tabulka 7).

Sekundární cíle zahrnovaly dobu do prvního vzplanutí HES, podíl pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí HES mezi 20. a 32. týdnem, výskyt vzplanutí HES a změnu závažnosti únavy oproti výchozímu stavu. Všechny sekundární cíle dosáhly statistické významnosti a podpořily výsledky primárního cíle (viz obrázek 2 a tabulka 8).

Tabulka 7: Výsledky primárního cíle/analýzy u populace Intent to Treat (studie 200622)

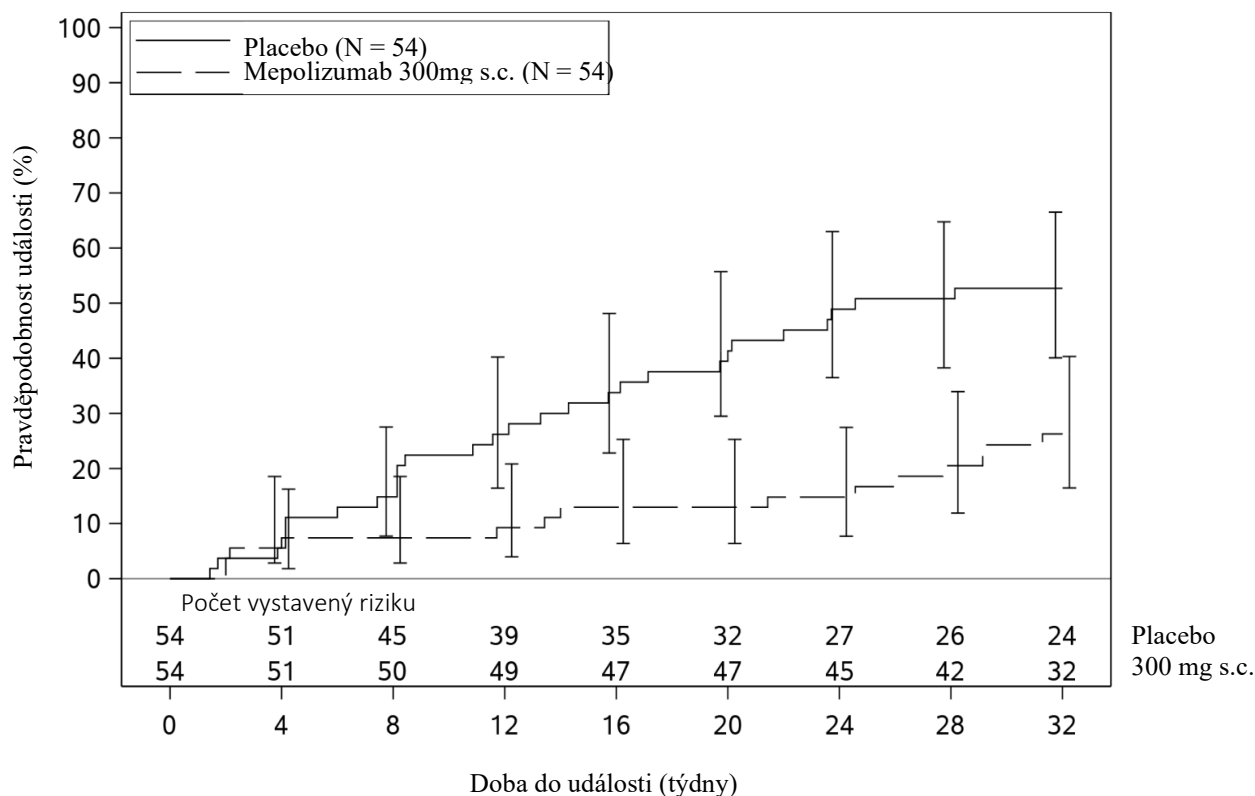
	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Podíl pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí HES		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES nebo pacienti, kteří ze studie odstoupili (%)	15 (28)	30 (56)
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienti bez vzplanutí HES, kteří odstoupili (%)	1 (2)	2 (4)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p-hodnota dle CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelův test

Doba do prvního vzplanutí

U pacientů, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg, došlo k významnému prodloužení doby do prvního vzplanutí oproti placebu. Riziko prvního vzplanutí HES v průběhu léčebného období bylo u pacientů léčených mepolizumabem o 66 % nižší ve srovnání se skupinou s placebem (poměr rizik: 0,34; 95% CI: 0,18; 0,67; $p = 0,002$).

Obrázek 2: Kaplanova Meierova křivka doby do prvního vzplanutí HES



Tabulka 8: Výsledky dalších sekundárních cílů u populace Intent to Treat (studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Vzplanutí HES mezi 20. a 32. týdnem včetně		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES nebo pacienti, kteří ze studie odstoupili (%)	9 (17)	19 (35)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	0,33 (0,13;0,85)	
p-hodnota dle CMH	0,02	
Výskyt vzplanutí HES		
Odhadovaný průměrný výskyt za rok	0,50	1,46
Poměr výskytu (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-hodnota na základě Wilcoxonova rank-sum testu	0,002	
Změna oproti výchozí hodnotě závažnosti únavy dle položky 3 skóre BFI (Brief Fatigue Inventory) (nejhorší stupeň únavy za uplynulých 24 hodin) ve 32. týdnu^b		
Medián změny položky 3 BFI	-0,66	0,32
Srovnání p-hodnoty na základě Wilcoxonova rank-sum testu (mepolizumab vs. placebo)	0,036	

^a Poměr výskytu < 1 hovoří ve prospěch mepolizumabu.

^b U pacientů, u nichž údaje chybí, byla použita nejhorší zaznamenaná hodnota. Škála položky 3 BFI: 0 = žádná únava; 10 = maximální únava, jakou si lze představit
CMH = Cochran-Mantel-Haenszelův test

Otevřená návazná studie

Studie 205203 byla 20týdenní otevřená návazná studie ke studii 200622. Léčba HES mohla být upravena dle místních standardů péče, přičemž zůstala zachována léčba mepolizumabem 300 mg od 4 týdne. U pacientů, kteří v rámci této studie 205203 pokračovali v léčbě mepolizumabem, zůstal zachován účinek mepolizumabu na pokles počtu vzplanutí HES vykázaný studií 200622, v níž u 94 % pacientů (47 z 50) nedošlo ke vzplanutí.

Ze 72 pacientů, jimž bylo v průběhu 0. až 4. týdne návazné otevřené studie nutno podat OCS, jich 28 % dosáhlo v průběhu 16. až 20. týdne snížení průměrné denní dávky OCS o ≥ 50 %.

Pediatrická populace

Těžké refrakterní eosinofilní astma

Ve studii MEA115588 a ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii 200862 bylo zahrnuto 34 dospívajících (ve věku 12 až 17 let). Z těchto 34 pacientů 12 dostávalo placebo, 9 byl podáván mepolizumab 75 mg intravenózně a 13 byl podáván mepolizumab 100 mg subkutánně. V kombinovaných analýzách těchto studií bylo pozorováno 40% snížení klinicky signifikantních exacerbací u dospívajících léčených mepolizumabem ve srovnání s placebem (relativní riziko 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let.

HES

Do studie 200622 byli zahrnuti čtyři dospívající (ve věku 12–17 let), přičemž po dobu 32 týdnů byl jednomu z nich podáváno 300 mg mepolizumabu, zatímco zbylým třem placebo. Uvedený jeden dospívající léčený mepolizumabem nezaznamenal do 32. týdne studie 200622 žádné vzplanutí HES. Všichni čtyři dospívající, kteří dokončili studii 200622, pokračovali i v návazné otevřené 20týdenní studii 205203, v jejímž průběhu jeden z těchto čtyř dospívajících zaznamenal vzplanutí HES.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podání u pacientů s astmatem a CRSwNP byla farmakokinetika mepolizumabu v rozmezí dávek 12,5 mg až 250 mg přibližně úměrná dávce. Při subkutánním podání mepolizumabu 300 mg byla přibližně třikrát vyšší systémová expozice než při podávání mepolizumabu 100 mg.

Absorpce

Po subkutánním podání zdravým dobrovolníkům nebo pacientům s astmatem byl mepolizumab pomalu absorbován s mediánem doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě (t_{max}) v rozmezí od 4 do 8 dnů.

Po podání jednotlivé subkutánní dávky do břicha, stehna nebo paže zdravým dobrovolníkům byla absolutní biologická dostupnost mepolizumabu 64 %, 71 %, resp. 75 %. U pacientů s astmatem byla absolutní biologická dostupnost mepolizumabu podaného subkutánně do paže v rozmezí 74 – 80 %. Po opakovaném subkutánním podávání každé 4 týdny bylo dosaženo v ustáleném stavu přibližně dvojnásobné kumulace.

Distribuce

Po podání jednotlivé intravenózní dávky pacientům s astmatem je průměr distribučního objemu mepolizumabu 55 až 85 ml/kg.

Biotransformace

Mepolizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka degradovaná proteolytickými enzymy, které jsou široce rozšířeny v těle a nejsou omezeny pouze na jaterní tkáň.

Eliminace

Po podání jedné intravenózní dávky pacientům s astmatem byla průměrná systémová clearance (CL) v rozsahu 1,9 až 3,3 ml/den/kg s průměrným terminálním poločasem přibližně 20 dnů. Po subkutánním podání mepolizumabu byl průměrný poločas eliminace ($t_{1/2}$) v rozsahu 16 až 22 dnů. U populačních farmakokinetických analýz byla stanovena systémová clearance mepolizumabu 3,1 ml/den/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Pro starší pacienty (≥ 65 let) existují pouze omezené farmakokinetické údaje ze všech klinických studií ($n = 90$). Výsledky populační analýzy farmakokinetiky však nenaznačily vliv věku v rozmezí 12 až 82 let na farmakokinetiku mepolizumabu.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny formální studie pro zjištění vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku mepolizumabu. Podle populační analýzy farmakokinetiky není pro pacienty s clearance kreatininu v rozmezí 50 – 80 ml/min nutná úprava dávky. Pro pacienty s clearance kreatininu < 50 ml/min jsou dostupné pouze omezené údaje.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny formální studie pro zjištění vlivu poruchy funkce jater na farmakokinetiku mepolizumabu. Vzhledem k tomu, že mepolizumab je degradován široce rozšířenými proteolytickými enzymy, které nejsou omezeny na jaterní tkáň, je nepravděpodobné, že by změna funkce jater měla vliv na eliminaci mepolizumabu.

Pediatrická populace

Těžké eosinofilní astma a HES

Pro pediatrickou populaci jsou dostupné omezené farmakokinetické údaje (59 pacientů s eosinofilní esofagitidou, 55 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem a 1 pacient s HES). Farmakokinetika intravenózního mepolizumabu byla hodnocena populační analýzou farmakokinetiky v pediatrické studii provedené u pacientů ve věku 2 – 17 let s eosinofilní esofagitidou. Farmakokinetika u dětí byla většinou odvoditelná od dospělých po přepočtu na tělesnou hmotnost. Farmakokinetika mepolizumabu u dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem nebo HES studovaná ve studiích fáze 3 byla konzistentní s dospělými (viz bod 4.2).

Pediatrická farmakokinetika po subkutánním podávání byla u pacientů ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem zkoumána v otevřené nekontrolované klinické studii trvající 12 týdnů. Farmakokinetika u pediatrických pacientů byla v podstatě konzistentní s dospělými a dospívajícími po započítání tělesné hmotnosti a biologické dostupnosti. Absolutní biologická dostupnost po subkutánním podání se jeví jako úplná ve srovnání se 76% hodnotou pozorovanou u dospělých a dospívajících. Expozice po subkutánním podání buď 40 mg (u tělesné hmotnosti < 40 kg) nebo 100 mg (u tělesné hmotnosti ≥ 40 kg) byla 1,32násobná a 1,97násobná proti expozici pozorované u dospělých užívajících dávku 100 mg. Hodnocení 40mg podkožního dávkovacího režimu podávaného každé 4 týdny dětem ve věku 6 až 11 let v rozmezí 15 – 70 kg tělesné hmotnosti pomocí PK modelování a simulace předpovídá, že

expozice tohoto dávkovacího režimu by zůstala v průměru 38% u dospělých při dávce 100 mg. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu mepolizumabu je tento dávkovací režim považován za přijatelný.

EGPA

Farmakokinetika mepolizumabu u dětí (6 až 17 let) s EGPA byla stanovena předpokladem pomocí modelování a simulace na základě farmakokinetiky u jiných eosinofilních onemocnění a předpokládá se, že bude odpovídat farmakokinetice pozorované u dětí s těžkým eosinofilním astmatem. U dětí ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností v širokém rozmezí 15–70 kg lze při doporučeném dávkování předpokládat, že by expozice měla zůstat v průměru na úrovni 26 % expozice, již jsou vystaveni dospělí pacienti, jimž je podávána dávka 300 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že mepolizumab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny žádné studie genotoxicity nebo kancerogenity.

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti nebo toxicity po opakovaném podání u opic. Intravenózní a subkutánní podání opicím bylo spojeno se snížením počtu eosinofilů v periférii a v plicích bez toxikologických nálezů.

Předpokládá se, že eosinofily jsou spojeny s imunitní systémovou odpovědí na některé parazitární infekce. Studie provedené u myši léčených anti-IL-5 protilátkami nebo u myši geneticky postrádajících IL-5 nebo eosinofily neukázaly zhoršení schopnosti bojovat s parazitárními infekcemi. Význam těchto nálezů pro člověka není znám.

Fertilita

Ve studii fertility a běžné studii reprodukční toxicity u myši provedené s analogickými protilátkami, které inhibují IL-5 u myši, nebylo pozorováno zhoršení fertility. Tato studie nezahrnovala hodnocení vrhu nebo funkční zhodnocení mláďat.

Březost

U opic neměl mepolizumab žádný vliv na březost nebo embryo-fetální a postnatální vývoj (včetně imunitních funkcí) mláďat. Vyšetření interních nebo skeletálních malformací nebylo provedeno. Údaje získané ze studií u opic makaků jávských prokázaly, že mepolizumab prochází placentou. Koncentrace mepolizumabu byly přibližně 1,2krát až 2,4krát vyšší u mláďat než u matek po dobu několika měsíců po porodu a neovlivňovaly imunitní systém mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána po dobu 8 hodin při uchovávání do 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba do použití a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička z bezbarvého skla (sklo třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou a šedým hliníkovým uzávěrem s plastovým krytem obsahující 100 mg prášku pro injekční roztok.

Velikost balení:

1 injekční lahvička

Vícečetné balení se skládá ze 3 (3 balení po 1) injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce se má provádět za aseptických podmínek.

Pokyny pro rekonstituci jedné injekční lahvičky

1. **Rekonstruuje obsah injekční lahvičky 1,2 ml sterilní vody pro injekci**, preferenčně použijte 2 až 3ml injekční stříkačku a jehlu velikosti 21. Proud sterilní vody musí směřovat svisle na střed lyofilizátu. Rekonstituci provádějte při pokojové teplotě, v 15sekundových intervalech lehce míchejte lahvičkou po dobu 10 sekund krouživými pohyby, dokud se prášek nerozpustí.

*Poznámka: Rekonstituovaný roztok se během této procedury **nesmí protřepávat**, protože by mohlo dojít k pění nebo precipitaci. Rekonstituce je obvykle ukončena během 5 minut po přidání sterilní vody, ale může trvat i déle.*

2. Je-li k rekonstituci přípravku Nucala použito mechanické zařízení (míchačka), lze rekonstituci provést při 450 otáčkách/min během maximálně 10 minut. Alternativně je akceptovatelné použití 1 000 otáček/min po dobu maximálně 5 minut.
3. Po rekonstituci a před použitím je nutno přípravek Nucala vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a čirost. Roztok musí být čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez viditelných částic. Malé bublinky se očekávají a jsou přijatelné. Zůstanou-li v roztoku částice, nebo pokud je roztok zakalený nebo mléčně zbarvený, nesmí se používat.
4. Rekonstituovaný roztok, není-li použit okamžitě, musí být:
 - chráněn před slunečním zářením;
 - uchováván při teplotě do 30 °C, chráněn před mrazem;

- zlikvidován, není-li použit během 8 hodin od rekonstituce.

Pokyny pro podávání 100mg dávky

1. K subkutánnímu podání má být preferenčně použita 1ml polypropylenová injekční stříkačka s jednorázovou jehlou velikosti 21 až velikosti 27 x 0,5 palce (13 mm).
2. Těsně před podáním odeberte 1 ml rekonstituovaného roztoku přípravku Nucala. Rekonstituovaným roztokem netřepejte, protože by mohlo dojít k pění nebo precipitaci.
3. Podejte 1ml injekci (ekvivalentní 100 mg mepolizumabu) subkutánně do horní části paže, do stehna nebo břicha.

Je-li k podání předepsané dávky třeba více než jedné injekční lahvičky, opakujte kroky 1 až 3. Doporučuje se, aby jednotlivá místa vpichu byla od sebe vzdálena nejméně 5 cm.

Pokyny pro podávání 40mg dávky

1. K subkutánnímu podání má být preferenčně použita 1ml polypropylenová injekční stříkačka s jednorázovou jehlou velikosti 21 až velikosti 27 x 0,5 palce (13 mm).
2. Těsně před podáním odeberte 0,4 ml rekonstituovaného roztoku přípravku Nucala. Rekonstituovaným roztokem netřepejte, protože by mohlo dojít k pění nebo precipitaci. Zlikvidujte zbývající roztok.
3. Podejte 0,4 ml injekce (ekvivalentní 40 mg mepolizumabu) subkutánně do horní části paže, do stehna nebo břicha.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. prosince 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 10. srpna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
USA

nebo

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru

mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml roztoku v předplněném peru obsahuje mepolizumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru.

1 předplněné pero.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze pro jednorázové použití.

ZDE STLAČTE A OTEVŘETE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pero uchovávejte v původním obalu, aby bylo chráněné před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

nucala pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA (S BLUE-BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru
mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml roztoku v předplněném peru obsahuje mepolizumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru.
Vícečetné balení: 3 předplněná pera (3 krabičky po 1)
Vícečetné balení: 9 předplněných per (9 krabiček po 1)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pero uchovávejte v původním obalu, aby bylo chráněné před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/004 (3x 1 předplněné pero)

EU/1/15/1043/007 (9x 1 předplněné pero)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

nucala pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA – VÍCEČETNÉ PŘEDPLNĚNÉ PERO (BEZ BLUE-BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru

mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml roztoku v předplněném peru obsahuje mepolizumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru.

1 předplněné pero. Složka vícečetného balení.
Nelze prodávat jednotlivě.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

ZDE STLAČTE A OTEVŘETE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Peru uchovávejte v původním obalu, aby bylo chráněné před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nucala pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(CESTY) PODÁNÍ

Nucala 100 mg injekce
mepolizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

ZDE STLAČTE A OTEVŘETE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Injekční stříkačku uchovávejte v původním obalu, aby byla chráněna před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

nucala 100 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA – VÍCEČETNÉHO BALENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (S BLUE-BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Vícečetné balení: 3 předplněné injekční stříkačky (3 krabičky po 1)

Vícečetné balení: 9 předplněných injekčních stříkaček (9 krabiček po 1)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Injekční stříkačku uchovávejte v původním obalu, aby byla chráněná před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/006 (3x 1 předplněná injekční stříkačka)

EU/1/15/1043/008 (9x 1 předplněná injekční stříkačka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

nucala 100 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA – VÍCEČETNÉ BALENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (BEZ BLUE-BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka. Složka vícečetného balení.
Nelze prodávat jednotlivě.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

ZDE STLAČTE A OTEVŘETE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Injekční stříkačku uchovávejte v původním obalu, aby byla chráněná před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nucala 100 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(CESTY) PODÁNÍ

Nucala 100 mg injekce
mepolizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

0,4 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

ZDE STLAČTE A OTEVŘETE.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Injekční stříkačku uchovávejte v původním obalu, aby byla chráněna před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

nucala 40 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA – VÍCEČETNÉHO BALENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (S BLUE-BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

0,4 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Vícečetné balení: 3 (3 krabičky po 1) předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Injekční stříkačku uchovávejte v původním obalu, aby byla chráněna před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

nucala 40 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA – VÍCEČETNÉ BALENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (BEZ BLUE-BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

0,4 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka. Složka vícečetného balení. Nelze prodávat jednotlivě.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

ZDE STLAČTE A OTEVŘETE.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Injekční stříkačku uchovávejte v původním obalu, aby byla chráněna před světlem.

Mimo chladničku může být přípravek maximálně 7 dní, pokud je chráněn před světlem a uchováván při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

nucala 40 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nucala 40 mg injekce
mepolizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (JEDNOTLIVÉ BALENÍ - VČETNĚ BLUEBOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok

mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje mepolizumabum 100 mg (po rekonstituci 100 mg/ml).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

ZDE STLAČTE A OTEVŘETE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro jednorázové použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (3 BALENÍ PO 1 INJEKČNÍ LAHVIČCE - S BLUEBOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok

mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje mepolizumabum 100 mg (po rekonstituci 100 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

Vícečetné balení: 3 (3 balení po 1) injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (POUZE VÍCEČETNÉ BALENÍ - BEZ BLUEBOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok

mepolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje mepolizumabum 100 mg (po rekonstituci 100 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

1 injekční lahvička. Složka vícečetného balení. Nelze prodávat jednotlivě.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

ZDE STLAČTE A OTEVŘETE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro jednorázové použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1043/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok
mepolizumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru.

mepolizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nucala a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nucala používat
3. Jak se přípravek Nucala používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nucala uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití krok za krokem

1. Co je přípravek Nucala a k čemu se používá

Nucala obsahuje léčivou látku **mepolizumab**, což je *monoklonální protilátka*, typ bílkoviny určený k tomu, aby rozpoznal specifickou cílovou látku v těle. Používá se k léčbě **těžkého astmatu a EGPA** (eosinofilní granulomatózy s polyangiitidou) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších. Používá se také k léčbě **CRSwNP** (chronické rinosinuitidy s nosní polypózou) a **HES** (hypereosinofilního syndromu) u dospělých.

Mepolizumab, léčivá látka přípravku Nucala, blokuje bílkovinu zvanou *interleukin-5*. Blokádou této bílkoviny Nucala snižuje tvorbu eosinofilů v kostní dřeni a snižuje počet eosinofilů v krevním řečišti a v plicích.

Těžké eosinofilní astma

Někteří pacienti s těžkou formou astmatu mají v krvi a plicích příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek). Tento stav se nazývá *eosinofilní astma* – typ astmatu, které může přípravek Nucala léčit.

Nucala může snížit počet astmatických záchvatů v situaci, kdy Vaše astma nebo astma Vašeho dítěte není plně kontrolováno, ačkoliv již užíváte inhalační přípravky ve vysokých dávkách. Pokud užíváte léčivé přípravky nazývané *perorální kortikosteroidy*, přípravek Nucala Vám rovněž může pomoci snížit jejich denní dávku potřebnou k dosažení kontroly astmatu.

Chronická rinosinuitida s nosní polypózou (CRSwNP)

CRSwNP je onemocnění, při němž mají pacienti v krvi a výstelkových tkáních nosu a vedlejších nosních dutin příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek). To může způsobit příznaky, jako je ucpaný nos či ztráta čichu, a uvnitř nosu se mohou tvořit měkké výrůstky na sliznici (tzv. nosní polypy).

Přípravek Nucala snižuje počet eosinofilů v krvi a může zmenšit velikost polypů, zmírňuje ucpaní nosu a pomáhá předcházet operaci nosních polypů.

Přípravek Nucala může také pomoci snížit potřebu *perorálních kortikosteroidů* ke zvládnutí Vašich příznaků.

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

EGPA je onemocnění, při kterém mají pacienti v krvi a tkáních příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek) a zároveň trpí určitou formou *vaskulitidy*, tedy zánětem cév. Toto onemocnění nejčastěji postihuje plíce a vedlejší nosní dutiny, ale často postihuje i další orgány, například kůži, srdce a ledviny.

Přípravek Nucala může dostat tyto příznaky EGPA pod kontrolu a oddálit jejich vzplanutí. Tento přípravek může také pomoci snížit denní dávku *perorálních kortikosteroidů* potřebnou pro udržení příznaků pod kontrolou.

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Hypereosinofilní syndrom (HES) je stav, při němž je v krvi přítomen vysoký počet *eosinofilů* (druh bílých krvinek). Tyto buňky mohou poškozovat tělesné orgány, zejména srdce, plíce, nervy a kůži. Přípravek Nucala pomáhá zmírňovat příznaky a předcházet vzplanutím onemocnění. Pokud užíváte léky, jež se označují jako *perorální kortikosteroidy*, může Nucala také pomoci snížit denní dávku těchto léků potřebnou pro udržení příznaků/vzplanutí HES pod kontrolou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nucala používat

Nepoužívejte přípravek Nucala:

- jestliže jste **alergický(á)** na mepolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
→ **Porad'te se s lékařem**, pokud si myslíte, že se Vás to týká.

Upozornění a opatření

Před použitím tohoto přípravku se porad'te se svým lékařem.

Zhoršující se astma

U některých osob se během léčby přípravkem Nucala mohou objevit nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo se jejich astma může zhoršit.

- **Oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře**, pokud Vaše astma není pod kontrolou nebo se po zahájení používání přípravku Nucala zhorší.

Alergické reakce a reakce v místě injekce

Léčivé přípravky tohoto typu (*monoklonální protilátky*) mohou po podání způsobit závažné alergické reakce (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

- Pokud jste měl(a) podobnou reakci na jakoukoli injekci nebo jakýkoli léčivý přípravek,
→ **oznamte to svému lékaři** před podáním přípravku Nucala.

Parazitární infekce

Nucala může oslabit Vaši schopnost bránit se infekcím způsobeným parazity. Máte-li parazitární infekci, je nutno ji léčit před zahájením léčby přípravkem Nucala. Žijete-li v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud do takové oblasti cestujete:

- **porad'te se s lékařem**, pokud se domníváte, že se Vás to týká.

Děti a dospívající

Těžké eosinofilní astma

Předplněné pero není určeno k podání **dětem mladším než 12 let** k léčbě těžkého eosinofilního astmatu.

U dětí ve věku 6 – 11 let, se obraťte na svého lékaře, který Vám předepíše doporučenou dávku přípravku Nucala, kterou podá zdravotní sestra nebo lékař.

CRSwNP

Tento přípravek není určen pro léčbu CRSwNP u **děti a dospívajících mladších 18 let**.

EGPA

Tento přípravek není určen pro léčbu EGPA u **děti mladších 6 let**

HES

Tento přípravek není určen pro léčbu HES u **dospívajících nebo dětí mladších 18 let**.

Další léčivé přípravky a přípravek Nucala

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Jiné přípravky k léčbě astmatu, CRSwNP, EGPA nebo HES

- ✗ **Nepřestávejte** při zahájení léčby přípravkem Nucala **náhle užívat** Vaše stávající léčivé přípravky užívané k léčbě Vašeho astmatu, CRSwNP, EGPA nebo HES. Tyto přípravky (zvláště léčivé přípravky zvané *perorální kortikosteroidy*) je nutno snižovat postupně, pod přímým dohledem Vašeho lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Nucala.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **porad'te se se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek používat.

Není známo, zda složky přípravku Nucala mohou přestupovat do mateřského mléka. **Pokud kojíte, musíte se před zahájením používání přípravku Nucala poradit s lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by možné nežádoucí účinky přípravku Nucala ovlivnily Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Nucala obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Nucala používá

Přípravek Nucala se podává jako injekce pod kůži (*subkutánní injekce*).

Váš lékař nebo zdravotní sestra rozhodnou, zda můžete sám(sama) nebo může Vaše ošetřující osoba podat přípravek Nucala. V případě potřeby provedou školení, během kterého Vám nebo Vaší ošetřující osobě ukážou správný způsob podání přípravku Nucala.

U dětí ve věku od 6 do 11 let musí přípravek Nucala podat lékař, zdravotní sestra nebo vyškolená ošetřující osoba.

Těžké eosinofilní astma

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku 12 let a starší je 100 mg. Dostanete 1 injekci každé čtyři týdny.

CRSwNP

Doporučená dávka pro dospělé je 100 mg. Budete dostávat 1 injekci každé čtyři týdny.

EGPA

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku 12 let a starší je 300 mg. Budete dostávat 3 injekce každé čtyři týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let

Děti s tělesnou hmotností 40 kg a více:

Doporučená dávka je 200 mg. Budete dostávat 2 injekce každé čtyři týdny.

Děti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg:

Doporučená dávka je 100 mg. Budete dostávat 1 injekci každé čtyři týdny.

Místa vpichu každé injekce mají být od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

HES

Doporučená dávka pro dospělé je 300 mg. Budete dostávat 3 injekce každé čtyři týdny.

Místa vpichu každé injekce mají být od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Návod na použití předplněného pera najdete na druhé straně této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nucala, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste si aplikoval(a) větší množství přípravku Nucala, **kontaktujte svého lékaře.**

Jestliže zmeškáte dávku přípravku Nucala

Pokud jste Vy nebo ošetřující osoba zapomněl(a) podat dávku přípravku Nucala, aplikujte následující dávku jakmile si vzpomenete. Pokud si nevšimnete, že jste vynechal(a) dávku, dokud není čas na další dávku, pak stačí podat další dávku podle plánu. Pokud si nejste jist(a) jak postupovat, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nucala

Injekce přípravku Nucala si aplikujte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Nucala může způsobit, že se příznaky nebo záchvaty vrátí.

Zhorší-li se během používání injekcí přípravku Nucala Vaše příznaky,

→ poraďte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky způsobené přípravkem Nucala jsou obvykle mírné až středně závažné, ale mohou být příležitostně závažné.

Alergické reakce

U některých osob se mohou objevit alergické reakce nebo reakce jim podobné. Tyto reakce mohou být časté (mohou postihnout **až 1 z 10 osob**). Obvykle se objeví během minut až hodin po podání injekce, ale některé příznaky mohou nastoupit až o několik dní později.

Příznaky mohou zahrnovat:

- pocit tísně na hrudi, kašel, dýchací obtíže;
- mdlobu, závratě, pocit motání hlavy (kvůli poklesu tlaku krve);
- otok očních víček, obličeje, rtů, jazyka nebo úst;
- kopřivku;
- vyrážku.

➔ Pokud si myslíte, že můžete (Vaše dítě může) mít tuto reakci, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc**.

Pokud jste podobnou reakci měl(a) na jakoukoli injekci nebo léčivý přípravek:

➔ **oznamte to svému lékaři**, než Vám (nebo Vašemu dítěti) bude podán přípravek Nucala.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté:

Mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

- bolest hlavy.

Časté:

Mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- infekce v hrudi - její příznaky mohou zahrnovat kašel a horečku (vysokou teplotu);
- infekce močových cest (krev v moči, bolestivé a časté močení, horečka, bolest ve spodní části zad);
- bolest v nadbřišku (bolest žaludku nebo špatný pocit v horní části žaludku);
- horečka (zvýšená teplota);
- ekzém (svědivé červené skvrny na kůži);
- reakce v místě podání injekce (bolest, zarudnutí, otok, svědění a pocit pálení kůže v okolí místa injekce);
- bolest zad;
- artralgie (bolest kloubů);
- faryngitida (bolest v krku);
- zduření nosní sliznice (ucpaný nos).

Méně časté:

Mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- herpes zoster (pásový opar)

Vzácné:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- závažné alergické reakce (*anafylaxe*)

➔ Objeví-li se u Vás některý z těchto příznaků, **oznamte to okamžitě lékaři nebo zdravotní sestře**.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nucala uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Nucala po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (od 2 °C do 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Nucala v předplněném peru může být vyjmut z chladničky a uchováván v neotevřené krabici po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (do 30 °C), pokud je chráněn před světlem. Po 7 dnech mimo chladničku přípravek zlikvidujte.

6. Obsah balení a další informace

Co Nucala obsahuje

Léčivou látkou je mepolizumabum.

1 ml roztoku v předplněném peru obsahuje mepolizumabum 100 mg.

Dalšími složkami jsou sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci.

Jak přípravek Nucala vypadá a co obsahuje toto balení

Nucala se dováží jako jednorázové předplněné pero obsahující 1 ml čirého až opaleskujícího, bezbarvého až světle nažloutlého až světle hnědého roztoku.

Nucala je dostupná v balení obsahujícím 1 předplněné pero, nebo ve vícečetném balení 3x 1 předplněné pero nebo 9x 1 předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod krok za krokem použití předplněného pera

Podání jednou za 4 týdny.

Postupujte podle následujících pokynů, jak používat předplněné pero. Nedodržení těchto postupů může mít vliv na správnou funkci předplněného pera. Rovněž byste měl(a) absolvovat školení, jak správně používat předplněné pero. Předplněné pero Nucala je určeno pouze pro **podání pod kůži** (subkutánně).

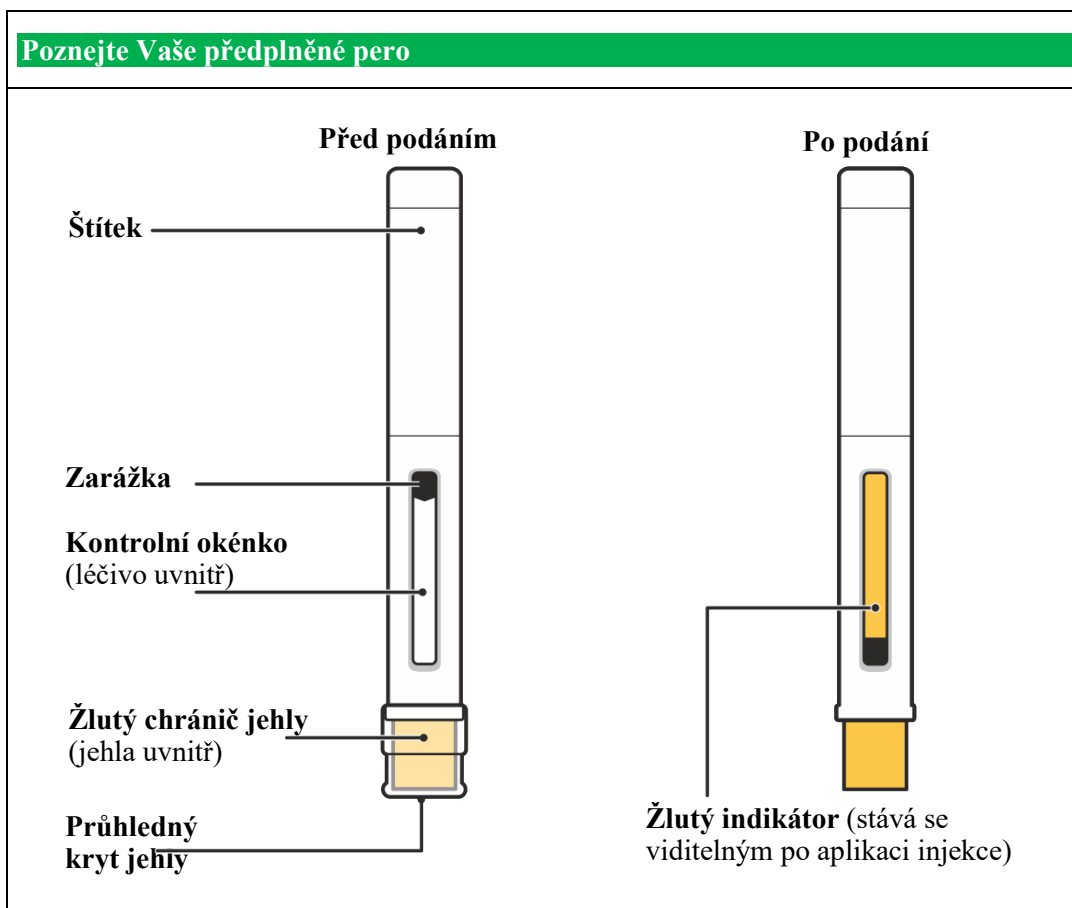
Jak se přípravek Nucala uchovává

- Před použitím uchovávejte v chladničce.
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněné pero v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Je-li to nutné, předplněné pero lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C, po dobu nejvýše 7 dnů, pokud je uchováváno v uzavřené originální krabici. Pero bezpečně zlikvidujte, pokud bylo uchováváno mimo chladničku déle než 7 dní.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Dříve než začnete přípravek Nucala používat

Předplněné pero použijte pouze jednou a potom jej zlikvidujte.

- **Nesdílejte** Vaše předplněné pero přípravku Nucala s jinou osobou.
- Perem **netřeste**.
- **Nepoužívejte** pero, pokud spadne na tvrdý povrch.
- **Nepoužívejte** pero, pokud se zdá, že je poškozené.
- **Neodstraňujte** kryt jehly dřív, než těsně před podáním injekce.



Příprava

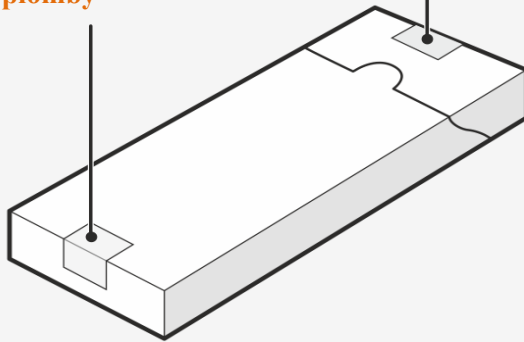
1. Připravte si, co potřebujete

Najděte pohodlný, dobře osvětlený a čistý povrch. Ujistěte se, že máte připraveno:

- Předplněné pero NucaLa;
- Alkohol pro desinfekci k otření (není součástí balení);
- Podložka z gázy nebo vatový tampón (není součástí balení);

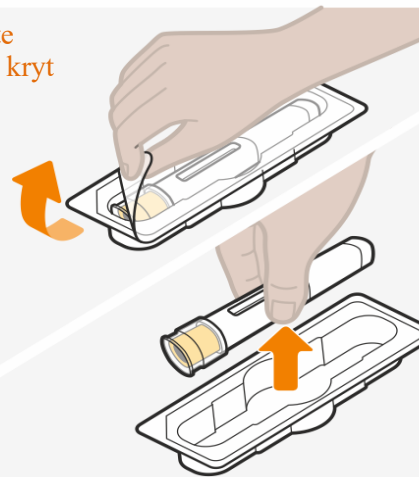
2. Vyměte Vaše předplněné pero

**Bezpečnostní
plomby**



Ujistěte se, že bezpečnostní plomby nejsou porušeny

**Odstraňte
plastový kryt**



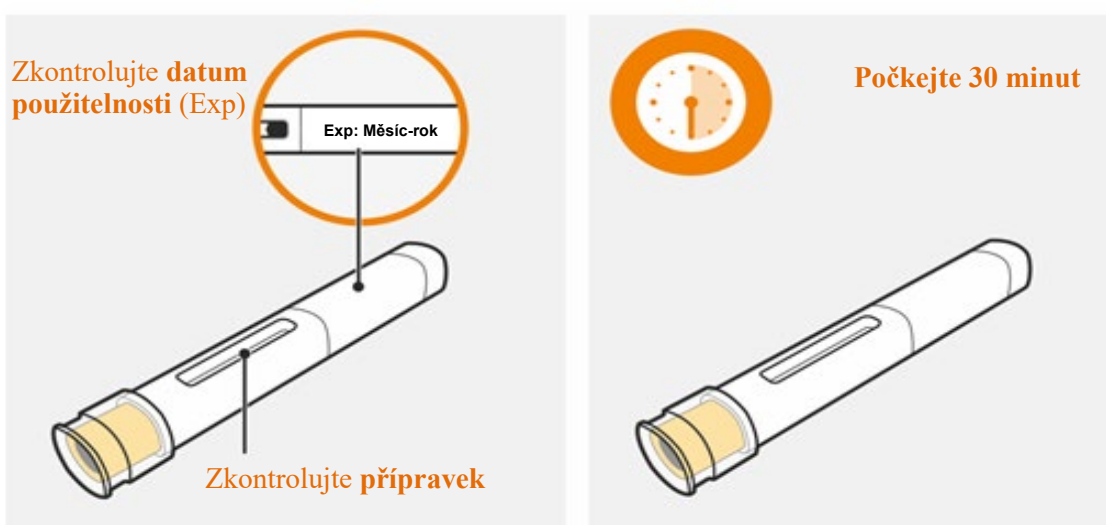
Vyměte pero z vaničky

- Vyměte krabičku z chladničky. Zkontrolujte, zda nejsou porušeny bezpečnostní plomby.
- Vyměte vaničku z krabičky.
- Odstraňte kryt z vaničky.
- Držte střed pera a opatrně jej vyměte z vaničky.
- Umístěte pero na čistý, rovný povrch, při pokojové teplotě, mimo přímé sluneční světlo a mimo dosah dětí.

Nepoužívejte pero, pokud je porušena bezpečnostní plomba na krabičce.

V této fázi **neodstraňujte** kryt jehly.

3. Zkontrolujte a počkejte 30 minut před podáním



- Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku pera.
- Podívejte se do kontrolního okénka, abyste zjistili, že je kapalina čirá (bez zákalu nebo částic) a bezbarvá až světle žlutá až světle hnědá.
- Přítomnost jedné nebo více vzduchových bublin je normální.
- Před podáním vyčkejte 30 minut (a ne více než 8 hodin).

Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.

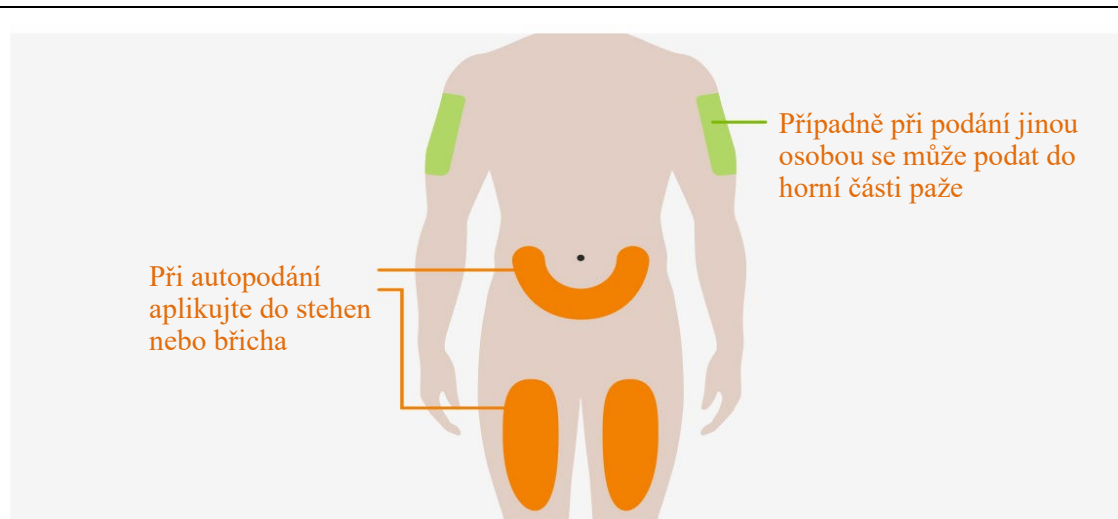
Neohřívajte pero v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunečním světle.

Nepodávejte injekci, pokud roztok vypadá zakalený nebo zbarvený nebo obsahuje částice.

Nepoužívejte pero, pokud je ponecháno mimo krabičku po dobu delší než 8 hodin.

V průběhu tohoto kroku **neodstraňujte** kryt jehly.

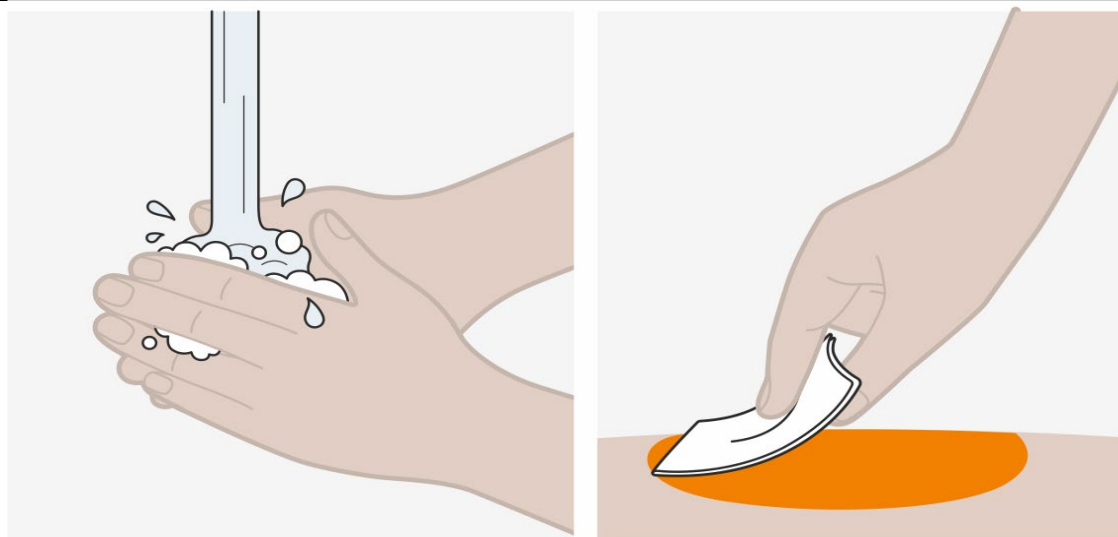
4. Vyberte si místo vpichu injekce



- Přípravek Nucala si můžete aplikovat sám(sama) do stehna nebo břicha.
- Pokud Vám přípravek podá jiná osoba, může také použít horní část paže.
- Pokud k dokončení dávky potřebujete více než jednu injekci, ponechte mezi dvěma vpichy alespoň 5 cm.

Nepodávejte injekci tam, kde je Vaše kůže pohmožděná, citlivá, červená nebo zatvrdlá.
Nepodávejte injekci do 5 cm od pupku.

5. Vyčištění místa vpichu injekce

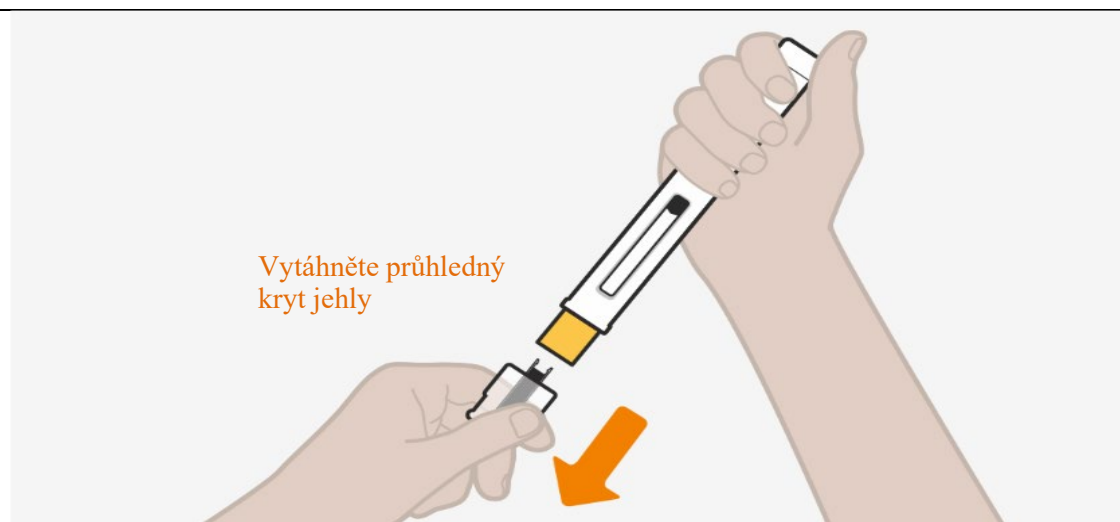


- Umyjte si ruce mýdlem a vodou.
- Místo vpichu očistěte otřením pokožky tamponem s alkoholem a nechte kůži zaschnout na vzduchu.

Nedotýkejte se místa vpichu injekce, dokud nedokončíte podání Vaší injekce.

Podání injekce

6. Odstraňte průhledný kryt jehly

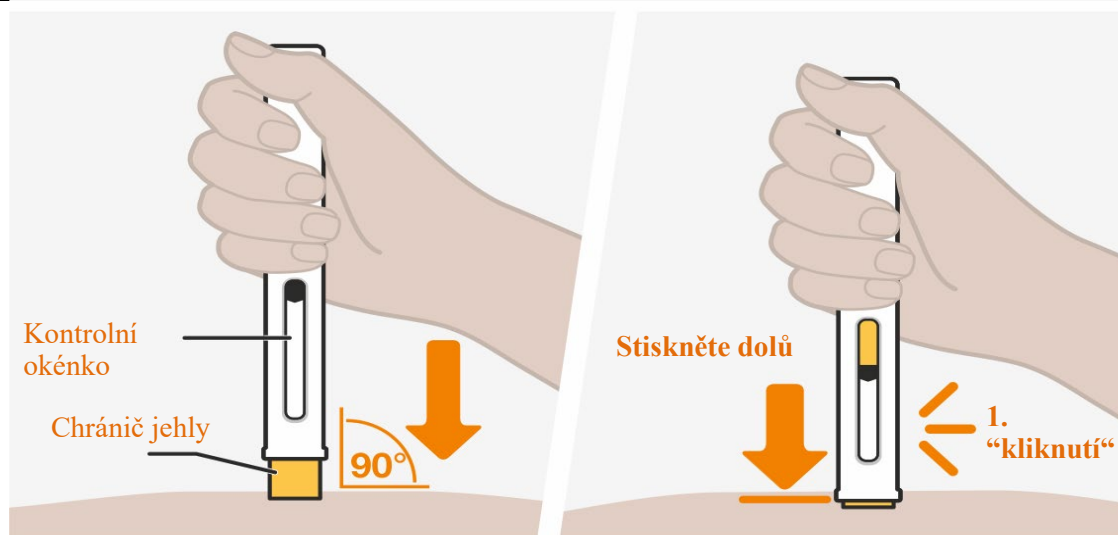


- Odstraňte z pera průhledný kryt jehly tak, že za něj pevně zatáhnete.
- Nebojte se, pokud na konci jehly uvidíte kapku kapaliny. Je to normální.
- Po odstranění krytu jehly přípravek **vždy** aplikujte do 5 minut.

Nedotýkejte se prstem žlutého chrániče jehly. Mohlo by to aktivovat pero příliš brzy a mohl(a) byste se o jehlu poranit.

Po odstranění krytu jehly jej **nevracíte** zpět na pero, protože by mohlo dojít k náhodnému spuštění injekce.

7. Podání injekce



- Držte pero otočené kontrolním okénkem směrem k sobě tak, abyste ho viděl(a), a žlutý chránič jehly směřoval dolů.
- Umístěte pero přímo na místo vpichu injekce žlutým chráničem jehly proti povrchu kůže tak, jak je znázorněno na obrázku.
- Chcete-li zahájit podání injekce, zatlačte pero až na doraz a držte ho stisknuté proti kůži. Žlutý chránič jehly se vsune do pera.
- Uslyšíte 1. «kliknutí», které Vás informuje, že podání Vaší injekce začalo.
- Žlutý indikátor se při podávání dávky v kontrolním okénku posouvá dolů.

V této fázi pero z kůže **nezvedejte**, nemusel(a) byste tak obdržet celou dávku přípravku. Podání Vaší dávky injekce může trvat až 15 sekund.

Nepoužívejte pero, pokud žlutý chránič jehly nesklouzne podle pokynu. Zlikvidujte jej (viz krok 9) a podání opakujte s novým perem.

8. K dokončení podání injekce podržte pero na místě



- Pero stisknuté držte tak dlouho, dokud neuslyšíte 2. «kliknutí» a zarážka a žlutý indikátor se nepřestanou pohybovat a vyplní kontrolní okénko.
- Pokračujte v držení pera na místě a počítejte do 5. Pak pero zvedněte z povrchu kůže.
- Pokud neuslyšíte 2. «kliknutí»:
 - Zkontrolujte, zda je kontrolní okénko vyplněno žlutým indikátorem.
 - Pokud si nejste jist(á), podržte pero na místě dalších 15 sekund, abyste se ujistil(a), že se podání injekce dokončilo.

Pero **nezvedejte**, dokud si nejste jist(á), že jste dostali dávku injekce.

- V místě vpichu injekce můžete pozorovat malou kapku krve. Je to normální. V případě potřeby, na několik vteřin stiskněte toto místo vatovým tampónem nebo podložkou z gázy.

Místo vpichu injekce **netřete**.

Likvidace

9. Použité pero zlikvidujte

- Použité pero a kryt jehly zlikvidujte v souladu s místními požadavky. V případě potřeby se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- **Použitá pera a kryty jehel uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.**

Příbalová informace: informace pro uživatele

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

mepolizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nucala a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nucala používat
3. Jak se přípravek Nucala používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nucala uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití krok za krokem

1. Co je přípravek Nucala a k čemu se používá

Nucala obsahuje léčivou látku **mepolizumab**, což je *monoklonální protilátka*, typ bílkoviny určený k tomu, aby rozpoznal specifickou cílovou látku v těle. Používá se k léčbě **těžkého astmatu a EGPA** (eosinofilní granulomatózy s polyangiitidou) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších. Používá se také k léčbě **CRSwNP** (chronické rinosinuitidy s nosní polypózou) a **HES** (hypereosinofilního syndromu) u dospělých.

Mepolizumab, léčivá látka přípravku Nucala, blokuje bílkovinu zvanou *interleukin-5*. Blokádou této bílkoviny Nucala snižuje tvorbu eosinofilů v kostní dřeni a snižuje počet eosinofilů v krevním řečišti a v plicích.

Těžké eosinofilní astma

Někteří pacienti s těžkou formou astmatu mají v krvi a plicích příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek). Tento stav se nazývá *eosinofilní astma* – typ astmatu, které může přípravek Nucala léčit.

Nucala může snížit počet astmatických záchvatů v situaci, kdy Vaše astma nebo astma Vašeho dítěte není plně kontrolováno, ačkoliv již užíváte inhalační přípravky ve vysokých dávkách. Pokud užíváte léčivé přípravky nazývané *perorální kortikosteroidy*, přípravek Nucala Vám rovněž může pomoci snížit jejich denní dávku potřebnou k dosažení kontroly astmatu.

Chronická rinosinuitida s nosní polypózou (CRSwNP)

CRSwNP je onemocnění, při němž se u pacientů v krvi a tkáních vystylajících nos a vedlejší nosní dutiny vyskytuje příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek). To může způsobit příznaky, jako je ucpaný nos či ztráta čichu, a uvnitř nosu se mohou tvořit měkké výrůstky na sliznici (tzv. nosní polypy).

Přípravek Nucala snižuje počet eosinofilů v krvi a může zmenšit velikost polypů, zmírňuje ucpaní nosu a pomáhá předcházet operaci nosních polypů.

Přípravek Nucala může také pomoci snížit potřebu *perorálních kortikosteroidů* ke zvládnutí Vašich příznaků.

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

EGPA je onemocnění, při kterém mají pacienti v krvi a tkáních příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek) a zároveň trpí určitou formou *vaskulitidy*, tedy zánětem cév. Toto onemocnění nejčastěji postihuje plíce a vedlejší nosní dutiny, ale často postihuje i další orgány, například kůži, srdce a ledviny.

Přípravek Nucala může dostat tyto příznaky EGPA pod kontrolu a oddálit jejich vzplanutí. Tento přípravek může také pomoci snížit denní dávku *perorálních kortikosteroidů* potřebnou pro udržení příznaků pod kontrolou.

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Hypereosinofilní syndrom (HES) je stav, při němž je v krvi přítomen vysoký počet *eosinofilů* (druh bílých krvinek). Tyto buňky mohou poškozovat tělesné orgány, zejména srdce, plíce, nervy a kůži. Přípravek Nucala pomáhá zmírňovat příznaky a předcházet vzplanutím onemocnění. Pokud užíváte léky, jež se označují jako *perorální kortikosteroidy*, může Nucala také pomoci snížit denní dávku těchto léků potřebnou pro udržení příznaků/vzplanutí HES pod kontrolou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nucala používat

Nepoužívejte přípravek Nucala:

- jestliže jste **alergický(á)** na mepolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
→ **Porad'te se s lékařem**, pokud si myslíte, že se Vás to týká.

Upozornění a opatření

Před použitím tohoto přípravku se porad'te se svým lékařem.

Zhoršující se astma

U některých osob se během léčby přípravkem Nucala mohou objevit nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo se jejich astma může zhoršit.

- **Oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře**, pokud Vaše astma není pod kontrolou nebo se po zahájení používání přípravku Nucala zhorší.

Alergické reakce a reakce v místě injekce

Léčivé přípravky tohoto typu (*monoklonální protilátky*) mohou po podání způsobit závažné alergické reakce (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

- Pokud jste měl(a) podobnou reakci na jakoukoli injekci nebo jakýkoli léčivý přípravek,
→ **oznamte to svému lékaři** před podáním přípravku Nucala.

Parazitární infekce

Nucala může oslabit Vaši schopnost bránit se infekcím způsobeným parazity. Máte-li parazitární infekci, je nutno ji léčit před zahájením léčby přípravkem Nucala. Žijete-li v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud do takové oblasti cestujete:

- **porad'te se s lékařem**, pokud se domníváte, že se Vás to týká.

Děti a dospívající

Těžké eosinofilní astma

Předplněná injekční stříkačka není určena k podání **dětem mladším než 12 let** k léčbě těžkého eosinofilního astmatu.

U dětí ve věku 6 – 11 let, se obraťte na svého lékaře, který Vám předepíše doporučenou dávku přípravku Nucala, kterou podá zdravotní sestra nebo lékař.

CRSwNP

Tento přípravek není určen pro léčbu CRSwNP u **děti a dospívajících mladších 18 let**.

EGPA

Tento přípravek není určen pro léčbu EGPA u **děti mladších 6 let**.

HES

Tento přípravek není určen pro léčbu HES u **dospívajících nebo dětí mladších 18 let**.

Další léčivé přípravky a přípravek Nucala

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Jiné přípravky k léčbě astmatu, CRSwNP, EGPA nebo HES

- * **Nepřestávejte** při zahájení léčby přípravkem Nucala **náhle užívat** Vaše stávající léčivé přípravky užívané k léčbě Vašeho astmatu, CRSwNP, EGPA nebo HES. Tyto přípravky (zvláště léčivé přípravky zvané *perorální kortikosteroidy*) je nutno snižovat postupně, pod přímým dohledem Vašeho lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Nucala.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **porad'te se se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek používat.

Není známo, zda složky přípravku Nucala mohou přestupovat do mateřského mléka. **Pokud kojíte, musíte se před zahájením používání přípravku Nucala poradit s lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by možné nežádoucí účinky přípravku Nucala ovlivnily Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Nucala obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Nucala používá

Přípravek Nucala se podává jako injekce pod kůži (*subkutánní injekce*).

Váš lékař nebo zdravotní sestra rozhodnou, zda můžete sám(sama) nebo může Vaše ošetřující osoba podat přípravek Nucala. V případě potřeby provedou školení, během kterého Vám nebo Vaší ošetřující osobě ukážou správný způsob podání přípravku Nucala.

U dětí ve věku od 6 do 11 let musí přípravek Nucala podat lékař, zdravotní sestra nebo vyškolená ošetřující osoba.

Těžké eosinofilní astma

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku 12 let a starší je 100 mg. Dostanete 1 injekci každé čtyři týdny.

CRSwNP

Doporučená dávka pro dospělé je 100 mg. Budete dostávat 1 injekci každé čtyři týdny.

EGPA

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku 12 let a starší je 300 mg. Budete dostávat 3 injekce každé čtyři týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let

Děti s tělesnou hmotností 40 kg a více:

Doporučená dávka je 200 mg. Budete dostávat 2 injekce každé čtyři týdny.

Děti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg:

Doporučená dávka je 100 mg. Budete dostávat 1 injekci každé čtyři týdny.

Místa vpichu každé injekce mají být od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

HES

Doporučená dávka pro dospělé je 300 mg. Budete dostávat 3 injekce každé čtyři týdny.

Místa vpichu každé injekce mají být od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Návod na použití předplněné injekční stříkačky najdete na druhé straně této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nucala, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste si aplikoval(a) větší množství přípravku Nucala, **kontaktujte svého lékaře**.

Jestliže zmeškáte dávku přípravku Nucala

Pokud jste Vy nebo ošetřující osoba zapomněl(a) podat dávku přípravku Nucala, aplikujte následující dávku jakmile si vzpomenete. Pokud si nevšimnete, že jste vynechal(a) dávku, dokud není čas na další dávku, pak stačí podat další dávku podle plánu. Pokud si nejste jist(a) jak postupovat, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nucala

Injekce Nucala si aplikujte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Nucala může způsobit, že se příznaky nebo záchvaty vrátí.

Zhorší-li se během používání injekcí přípravku Nucala Vaše příznaky,
→ poraďte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky způsobené přípravkem Nucala jsou obvykle mírné až středně závažné, ale mohou být příležitostně závažné.

Alergické reakce

U některých osob se mohou objevit alergické reakce nebo reakce jim podobné. Tyto reakce mohou být časté (mohou postihnout **až 1 z 10 osob**). Obvykle se objeví během minut až hodin po podání injekce, ale některé příznaky mohou nastoupit až o několik dní později.

Příznaky mohou zahrnovat:

- pocit tísně na hrudi, kašel, dýchací obtíže;
- mdlobu, závratě, pocit motání hlavy (kvůli poklesu tlaku krve);
- otok očních víček, obličeje, rtů, jazyka nebo úst;
- kopřivku;
- vyrážku.

→ Pokud si myslíte, že můžete (Vaše dítě může) mít tuto reakci, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.**

Pokud jste podobnou reakci měl(a) na jakoukoli injekci nebo léčivý přípravek:

→ **oznamte to svému lékaři** než Vám (nebo Vašemu dítěti) bude podán přípravek Nucala.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté:

Mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

- bolest hlavy.

Časté:

Mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- infekce v hrudi – její příznaky mohou zahrnovat kašel a horečku (vysokou teplotu);
- infekce močových cest (krev v moči, bolestivé a časté močení, horečka, bolest ve spodní části zad);
- bolest v nadbřišku (bolest žaludku nebo špatný pocit v horní části žaludku);
- horečka (zvýšená teplota);
- ekzém (svědivé červené skvrny na kůži);
- reakce v místě podání injekce (bolest, zarudnutí, otok, svědění a pocit pálení kůže v okolí místa injekce);
- bolest zad;
- artralgie (bolest kloubů);
- faryngitida (bolest v krku);
- zduření nosní sliznice (ucpaný nos).

Méně časté:

Mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- herpes zoster (pásový opar)

Vzácné:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- závažné alergické reakce (*anafylaxe*)

→ Objeví-li se u Vás některý z těchto příznaků, **oznamte to okamžitě lékaři nebo zdravotní sestře.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nucala uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Nucala po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (od 2 °C do 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Nucala v předplněné injekční stříkačce může být vyjmut z chladničky a uchováván v neotevřené krabičce po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (do 30 °C), pokud je chráněn před světlem. Po 7 dnech mimo chladničku přípravek zlikvidujte.

6. Obsah balení a další informace

Co Nucala obsahuje

Léčivou látkou je mepolizumabum.

1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 100 mg.

Dalšími složkami jsou sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci.

Jak přípravek Nucala vypadá a co obsahuje toto balení

Nucala se dováží jako jednorázová předplněná injekční stříkačka obsahující 1 ml čirého až opaleskujícího bezbarvého až světle nažloutlého až světle hnědého roztoku.

Nucala je dostupná v balení obsahujícím 1 předplněnou injekční stříkačku, nebo ve vícečetném balení 3x 1 předplněná injekční stříkačka nebo 9x 1 předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Τηλ: + 357 80070017

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod krok za krokem použití 100mg předplněné injekční stříkačky

Podání jednou za 4 týdny.

Postupujte podle následujících pokynů, jak používat předplněnou injekční stříkačku. Nedodržení těchto postupů může mít vliv na správnou funkci předplněné injekční stříkačky. Rovněž byste měli absolvovat školení, jak správně používat předplněnou injekční stříkačku. Předplněná injekční stříkačka Nucala je určena pouze pro **podání pod kůži** (subkutánně).

Jak se přípravek Nucala uchovává

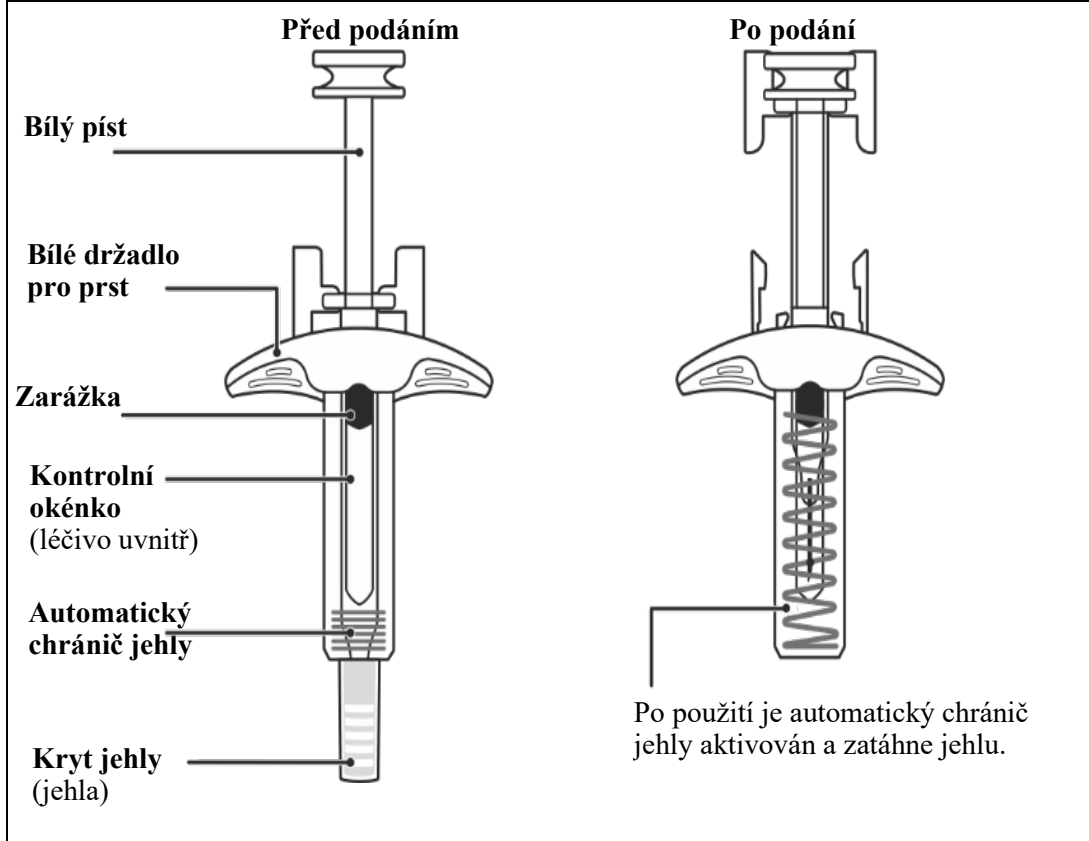
- Před použitím uchovávejte v chladničce.
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Je-li to nutné, předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C, po dobu nejvýše 7 dnů, pokud je uchovávána v uzavřené originální krabici. Předplněnou injekční stříkačku bezpečně zlikvidujte, pokud byla uchovávána mimo chladničku déle než 7 dní.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Dříve než začnete přípravek Nucala používat

Předplněnou injekční stříkačku použijte pouze jednou a potom ji zlikvidujte.

- **Nesdílejte** Vaši předplněnou injekční stříkačku přípravku Nucala s jinou osobou.
- Injekční stříkačkou **netřeste**.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud spadne na tvrdý povrch.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud se zdá, že je poškozená.
- **Neodstraňujte** kryt jehly dříve než těsně před podáním injekce.

Poznejte Vaši předplněnou injekční stříkačku



Příprava

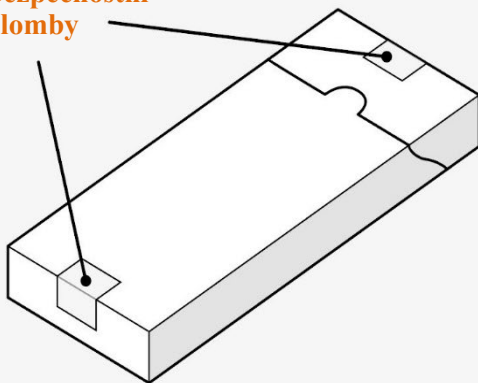
1. Připravte si, co potřebujete

Najděte pohodlný, dobře osvětlený a čistý povrch. Ujistěte se, že máte připraveno:

- Předplněnou injekční stříkačku Nucala;
- Alkohol pro desinfekci k otření (není součástí balení);
- Podložku z gázy nebo vatový tampón (není součástí balení);

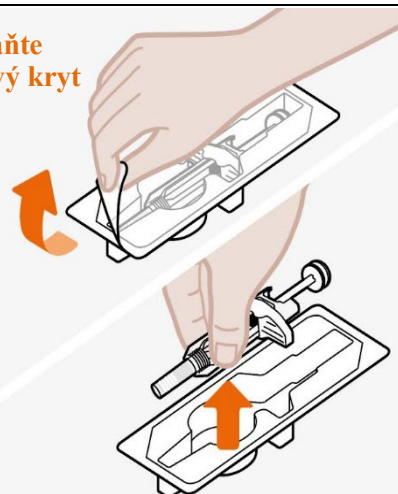
2. Vyjměte Vaši předplněnou injekční stříkačku

Bezpečnostní
plomby



Ujistěte se, že bezpečnostní
plomby nejsou porušeny

Odstraňte
plastový kryt



Vyjměte **injekční stříkačku** z vaničky

- Vyjměte krabičku z chladničky. Zkontrolujte, zda nejsou poškozeny bezpečnostní plomby.
- Vyjměte vaničku z krabičky.
- Odstraňte kryt z vaničky.
- Držte střed injekční stříkačky a opatrně ji vyjměte z vaničky.
- Umístěte injekční stříkačku na čistý rovný povrch, při pokojové teplotě, mimo přímé sluneční světlo a mimo dosah dětí.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je porušena bezpečnostní plomba na krabičce.

V této fázi **neodstraňujte** kryt jehly.

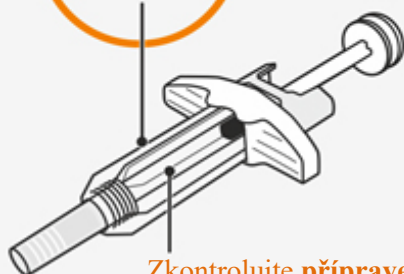
3. Zkontrolujte a počkejte 30 minut před podáním

Zkontrolujte
datum
použitelnosti
(Exp)

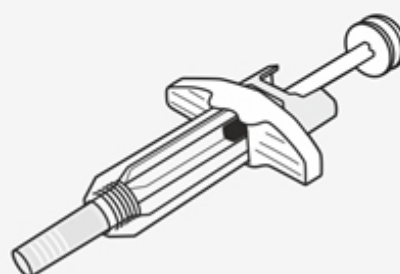


Exp: měsíc-rok

Zkontrolujte **přípravek**



Počkejte 30 minut



- Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku injekční stříkačky.
- Podívejte se do kontrolního okénka, abyste zjistili, že je kapalina čirá (bez zákalu nebo částic) a bezbarvá až světle žlutá až světle hnědá.

- Přítomnost jedné nebo více vzduchových bublin je normální.
- Před podáním vyčkejte 30 minut (a ne více než 8 hodin).

Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.

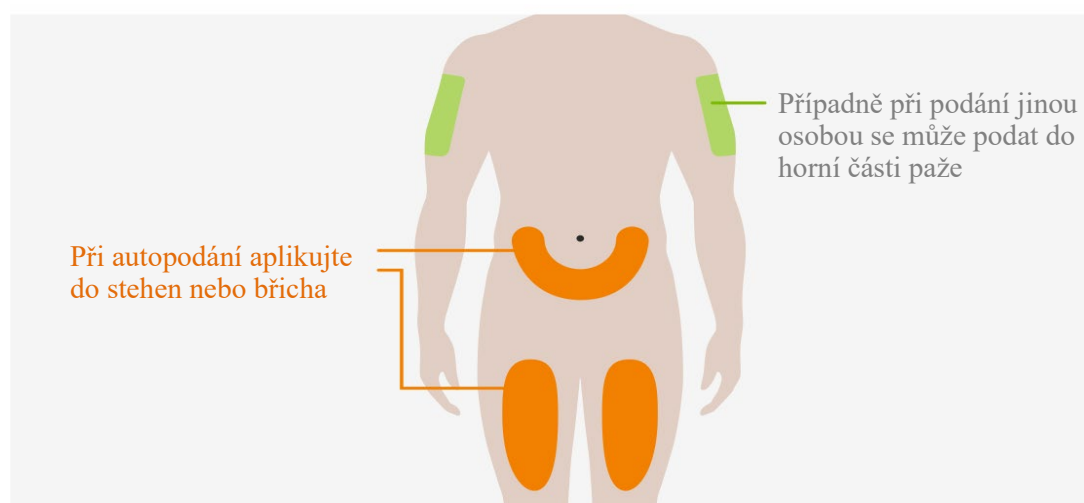
Neohřívejte injekční stříkačku v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunečním světle.

Nepodávejte injekci, pokud roztok vypadá zakalený nebo zbarvený nebo obsahuje částice.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je ponechána mimo krabičku po dobu delší než 8 hodin.

V průběhu tohoto kroku **neodstraňujte** kryt jehly.

4. Vyberte si místo vpichu injekce

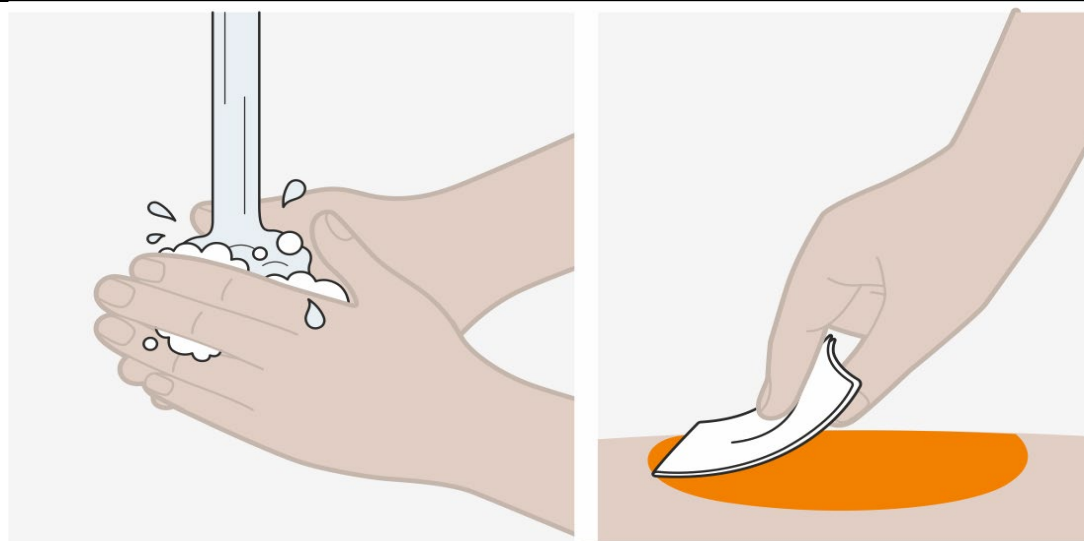


- Přípravek Nucala si můžete aplikovat sám(sama) do stehna nebo břicha.
- Pokud Vám přípravek podá jiná osoba, může také použít horní část paže.
- Pokud k dokončení dávky potřebujete více než jednu injekci, ponechte mezi dvěma vpichy alespoň 5 cm.

Nepodávejte injekci tam, kde je Vaše kůže pohmožděná, citlivá, červená nebo zatvrdlá.

Nepodávejte injekci do 5 cm od pupku.

5. Vyčištění místa vpichu injekce



- Umyjte si ruce mýdlem a vodou.
- Místo vpichu očistěte otřením pokožky tampónem s alkoholem a nechte kůži zaschnout na vzduchu.

Nedotýkejte se místa vpichu injekce, dokud nedokončíte podání Vaší injekce.

Podání injekce

6. Odstraňte průhledný kryt jehly



- Odstraňte kryt jehly z injekční stříkačky tak, že kryt uchopíte a stáhnete z jehly (viz obrázek). Je možné, že budete muset zatáhnout za kryt větší silou, abyste jej odstranil(a).
- **Nebojte se**, pokud na konci jehly uvidíte kapku kapaliny. Je to normální.
- Po odstranění krytu jehly přípravek **vždy** aplikujte do 5 minut.

Nedovolte, aby se jehla dotýkala jakéhokoli povrchu.

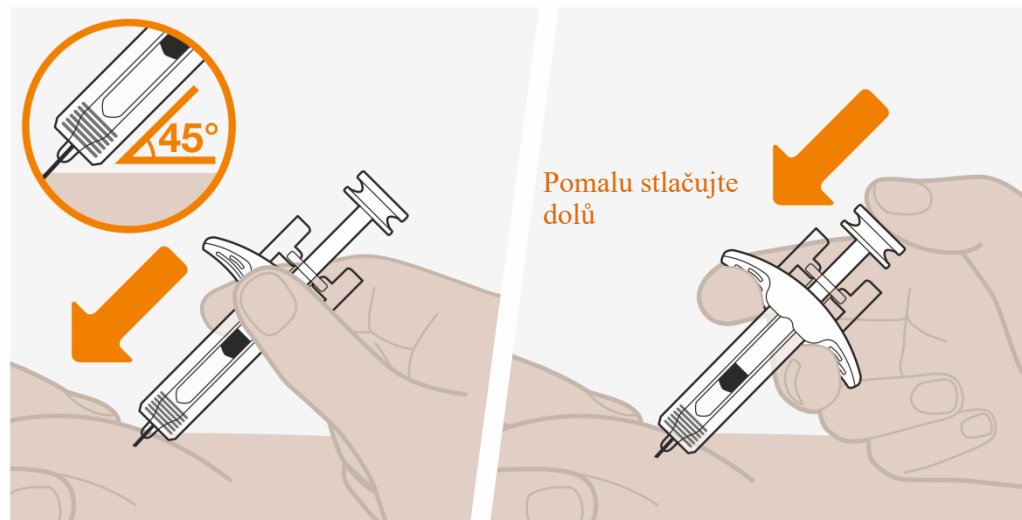
Nedotýkejte se jehly.

V této fázi se **nedotýkejte** pístu, protože můžete náhodně vytlačit tekutinu a nemusel(a) byste tak obdržet celou dávku přípravku.

Z injekční stříkačky **nevytlačujte** žádné vzduchové bubliny.

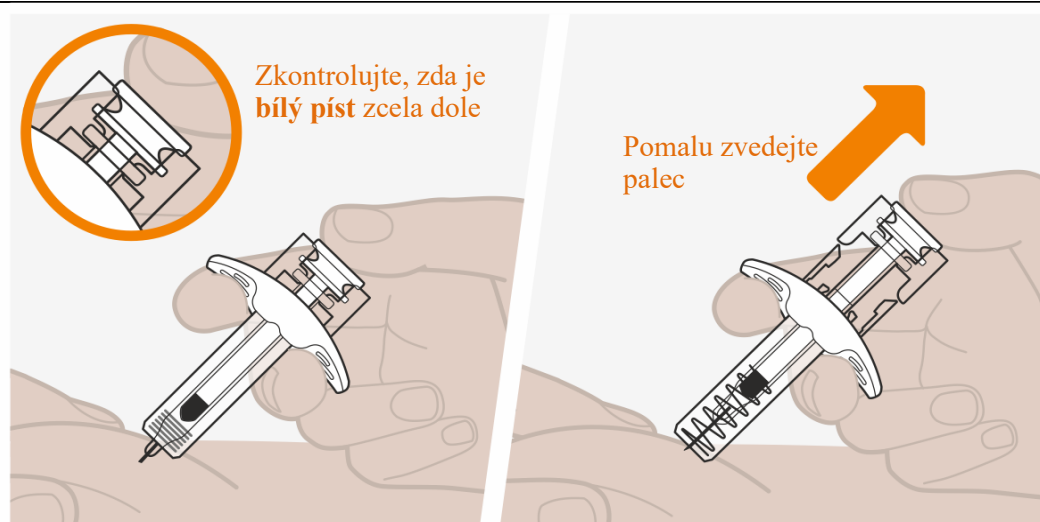
Nenasazujte zpět kryt jehly na injekční stříkačku. Mohlo by dojít k poranění o jehlu.

7. Zahájení podání injekce



- Použijte volnou ruku k sevření kůže do kožní řasy v místě vpichu injekce. Během podávání injekce držte kůži sevřenou.
- Vložte celou jehlu do kožní řasy pod úhlem 45°, jak je znázorněno na obrázku.
- Položte palec na vrchní část pístu a prsty pod bílé držátko tak, jak je znázorněno na obrázku.
- Pomalu zatlačte na píst, abyste si podal(a) celou dávku.

8. Dokončení podání injekce



- Ujistěte se, že je píst zcela zatlačen dolů tak, aby se zarážka dostala na dno injekční stříkačky a veškerý roztok byl podán.
- Pomalu zvedněte palec nahoru. To umožní, aby se píst vrátil nahoru a jehla se zatahla (zvedla) do těla stříkačky.

- Po dokončení uvolněte sevřenou kožní řasu.
- V místě vpichu injekce můžete pozorovat malou kapku krve. Je to normální. V případě potřeby, na několik vteřin stiskněte toto místo vatovým tampónem nebo podložkou z gázy.
- **Nenasazujte** zpět kryt jehly na injekční stříkačku.
- Místo vpichu injekce **netřete**.

Likvidace

9. Použitou injekční stříkačku zlikvidujte

- Použitou injekční stříkačku a kryt jehly zlikvidujte v souladu s místními požadavky. V případě potřeby se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- **Použité injekční stříkačky a kryty jehel uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.**

Příbalová informace: informace pro uživatele

Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

mepolizumabum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán dítěti, o něž pečujete. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako dítě, o něž pečujete.
- Pokud se u dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nucala a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nucala používat
3. Jak se přípravek Nucala používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nucala uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití krok za krokem

1. Co je přípravek Nucala a k čemu se používá

Nucala obsahuje léčivou látku **mepolizumab**, což je *monoklonální protilátka*, typ bílkoviny určený k tomu, aby rozpoznal specifickou cílovou látku v těle. Používá se k léčbě **těžkého astmatu** u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších.

Někteří pacienti s těžkou formou astmatu mají v krvi a plicích příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek). Tento stav se nazývá *eosinofilní astma* – typ astmatu, které může přípravek Nucala léčit.

Nucala může snížit počet astmatických záchvatů v situaci, kdy astma Vašeho dítěte není plně kontrolováno, ačkoliv Vaše dítě již užívá inhalační přípravky ve vysokých dávkách.

Pokud Vaše dítě užívá léčivé přípravky nazývané *perorální kortikosteroidy*, přípravek Nucala rovněž může pomoci snížit jejich denní dávku potřebnou k dosažení kontroly astmatu.

Mepolizumab, léčivá látka přípravku Nucala, blokuje bílkovinu zvanou *interleukin-5*. Blokádou této bílkoviny Nucala snižuje tvorbu eosinofilů v kostní dřeni a snižuje počet eosinofilů v krevním řečišti a v plicích.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nucala používat

Nepoužívejte přípravek Nucala:

- jestliže dítě, o něž pečujete, je **alergické** na mepolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

→ **Poradte se s lékařem**, pokud si myslíte, že se tento bod týká Vašeho dítěte.

Upozornění a opatření

Před použitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem.

Zhoršující se astma

U některých osob se během léčby přípravkem Nucala mohou objevit nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo se jejich astma může zhoršit.

- ➔ **Oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře**, pokud astma Vašeho dítěte není pod kontrolou nebo se po zahájení používání přípravku Nucala zhorší.

Alergické reakce a reakce v místě injekce

Léčivé přípravky tohoto typu (*monoklonální protilátky*) mohou po podání způsobit závažné alergické reakce (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Pokud Vaše dítě mělo podobnou reakci na jakoukoli injekci nebo jakýkoli léčivý přípravek:

- ➔ **oznamte to svému lékaři** před podáním přípravku Nucala.

Parazitární infekce

Nucala může oslabit schopnost Vašeho dítěte bránit se infekcím způsobeným parazity. Má-li Vaše dítě parazitární infekci, je nutno ji léčit před zahájením léčby přípravkem Nucala. Žije-li dítě v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud do takové oblasti cestuje:

- ➔ **poraďte se s lékařem**, pokud se domníváte, že se to týká Vašeho dítěte.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen pro **děti mladší 6 let**.

Další léčivé přípravky a přípravek Nucala

Informujte lékaře o všech lécích, které Vaše dítě užívá, v nedávné době užívalo nebo možná bude užívat.

Jiné přípravky k léčbě astmatu

- ✗ **Nepřestávejte** při zahájení léčby přípravkem Nucala svému dítěti **náhle podávat** stávající léčivé přípravky užívané k léčbě astmatu Vašeho dítěte. Tyto přípravky (zvláště léčivé přípravky zvané *perorální kortikosteroidy*) je nutno snižovat postupně, pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na odpovědi dítěte na přípravek Nucala.

Těhotenství a kojení

Pokud je pacientka těhotná, domnívá se, že může být těhotná, nebo plánuje otěhotnět, **musí se poradit se svým lékařem** dříve, než začne tento přípravek používat.

Není známo, zda složky přípravku Nucala mohou přestupovat do mateřského mléka. **Kojící pacientky se musí před zahájením používání přípravku Nucala poradit s lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by možné nežádoucí účinky přípravku Nucala ovlivnily schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Nucala obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 40 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Nucala používá

Přípravek Nucala se podává jako injekce pod kůži (*subkutánní injekce*).

Váš lékař nebo zdravotní sestra rozhodnou, zda můžete dítěti, o něž pečujete, podat injekci přípravku Nucala sami. V případě potřeby provedou školení, během kterého Vám ukážou správný způsob podání přípravku Nucala.

Doporučená dávka pro děti ve věku 6 až 11 let je 40 mg. Budete podávat 1 injekci každé čtyři týdny.

Návod na použití předplněné injekční stříkačky najdete na druhé straně této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nucala, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste aplikoval(a) větší množství přípravku Nucala, **kontaktujte svého lékaře**.

Jestliže zmeškáte dávku přípravku Nucala

Pokud jste zapomněl(a) podat dávku přípravku Nucala, aplikujte následující dávku, jakmile si vzpomenete. Pokud si nevšimnete, že jste vynechal(a) dávku, dokud není čas na další dávku, pak stačí podat další dávku podle plánu. Pokud si nejste jist(a), jak postupovat, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nucala

Injekce přípravku Nucala aplikujte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Nucala může způsobit, že se příznaky nebo záchvaty u dítěte vrátí.

Zhorší-li se u Vašeho dítěte během používání injekcí přípravku Nucala příznaky:

→ poraďte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky způsobené přípravkem Nucala jsou obvykle mírné až středně závažné, ale mohou být příležitostně závažné.

Alergické reakce

U některých osob se mohou objevit alergické reakce nebo reakce jim podobné. Tyto reakce mohou být časté (mohou postihnout **až 1 z 10 osob**). Obvykle se objeví během minut až hodin po podání injekce, ale některé příznaky mohou nastoupit až o několik dní později.

Příznaky mohou zahrnovat:

- pocit tísně na hrudi, kašel, dýchací obtíže;
- mdlobu, závratě, pocit motání hlavy (kvůli poklesu tlaku krve);
- otok očních víček, obličeje, rtů, jazyka nebo úst;
- kopřivku;
- vyrážku.

→ Pokud si myslíte, že Vaše dítě může mít tuto reakci, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc**.

Pokud Vaše dítě mělo podobnou reakci na jakoukoli injekci nebo jakýkoli léčivý přípravek:

→ **oznamte to svému lékaři**, než Vašemu dítěti bude podán přípravek Nucala.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

- bolest hlavy.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- infekce v hrudi – její příznaky mohou zahrnovat kašel a horečku (vysokou teplotu);
- infekce močových cest (krev v moči, bolestivé a časté močení, horečka, bolest ve spodní části zad);
- bolest v nadbřišku (bolest žaludku nebo špatný pocit v horní části žaludku);
- horečka (zvýšená teplota);
- ekzém (svědivé červené skvrny na kůži);
- reakce v místě podání injekce (bolest, zarudnutí, otok, svědění a pocit pálení kůže v okolí místa injekce);
- bolest zad;
- artralgie (bolest kloubů);
- faryngitida (bolest v krku);
- zduření nosní sliznice (ucpaný nos).

Méně časté:

Mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- herpes zoster (pásový opar)

Vzácné:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- závažné alergické reakce (*anafylaxe*)

→ Objeví-li se u Vašeho dítěte některý z těchto příznaků, **oznamte to okamžitě lékaři nebo zdravotní sestře.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nucala uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Nucala po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (od 2 °C do 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Nucala v předplněné injekční stříkačce může být vyjmut z chladničky a uchováván v neotevřené krabičce po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (do 30 °C), pokud je chráněn před světlem. Po 7 dnech mimo chladničku přípravek zlikvidujte.

6. Obsah balení a další informace

Co Nucala obsahuje

Léčivou látkou je mepolizumabum.

0,4 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje mepolizumabum 40 mg.
Dalšími složkami jsou sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 80, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci.

Jak přípravek Nucala vypadá a co obsahuje toto balení

Nucala se dováží jako jednorázová předplněná injekční stříkačka obsahující 0,4 ml čirého až opaleskujícího, bezbarvého až světle nažloutlého až světle hnědého roztoku.

Nucala je dostupná v balení obsahujícím 1 předplněnou injekční stříkačku, nebo ve vícečetném balení 3x 1 předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod krok za krokem k použití 40mg předplněné injekční stříkačky

Podání jednou za 4 týdny.

Postupujte podle následujících pokynů, jak používat předplněnou injekční stříkačku. Nedodržení těchto postupů může mít vliv na správnou funkci předplněné injekční stříkačky. Rovněž byste měl(a) absolvovat školení, jak správně používat předplněnou injekční stříkačku. Předplněná injekční stříkačka Nucala je určena **pouze pro podání pod kůži** (subkutánně).

Jak se přípravek Nucala uchovává

- Před použitím uchovávejte v chladničce.
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Je-li to nutné, předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu nejvýše 7 dnů, pokud je uchována v uzavřené originální krabici. Předplněnou injekční stříkačku bezpečně zlikvidujte, pokud byla uchována mimo chladničku déle než 7 dní.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Dříve než začnete přípravek Nucala používat

Předplněnou injekční stříkačku použijte pouze jednou a potom ji zlikvidujte.

- **Nesdílejte** předplněnou injekční stříkačku přípravku Nucala s jinou osobou.
- Injekční stříkačkou **netřeste**.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud spadne na tvrdý povrch.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud se zdá, že je poškozená.
- **Neodstraňujte** kryt jehly dříve než těsně před podáním injekce.

Poznejte předplněnou injekční stříkačku

Před podáním

Po podání

Bílý píst

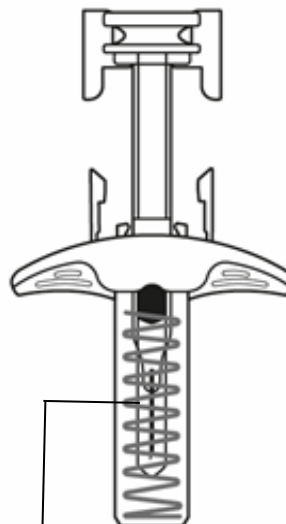
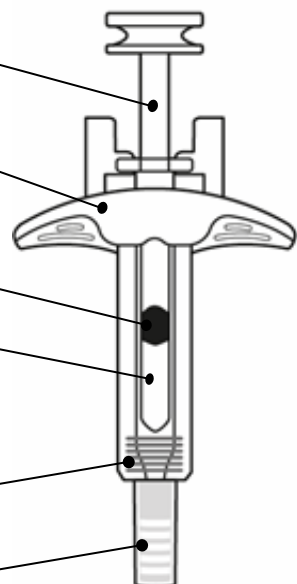
Bílé držadlo
pro prst

Zarážka

Kontrolní
okénko
(léčivo uvnitř)

Automatický
chránič jehly

Kryt jehly
(jehla)



Po použití je automatický chránič
jehly aktivován a zatáhne jehlu.

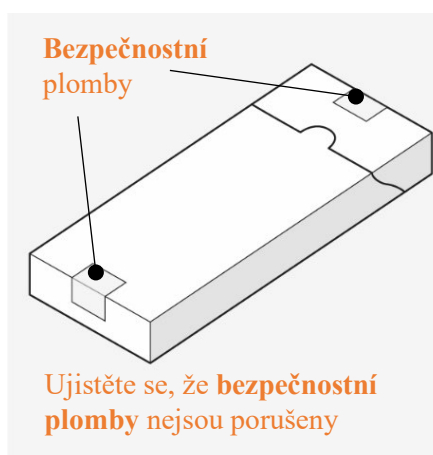
Příprava

1. Připravte si, co potřebujete

Najděte pohodlný, dobře osvětlený a čistý povrch. Ujistěte se, že máte připraveno:

- Předplněnou injekční stříkačku Nucala;
- Alkohol pro desinfekci k otření (není součástí balení);
- Gázový čtvereček nebo vatový tampón (není součástí balení).

2. Vyměte předplněnou injekční stříkačku



- Vyměte krabičku z chladničky. Zkontrolujte, zda nejsou porušeny bezpečnostní plomby.
- Vyměte vaničku z krabičky.
- Odstraňte kryt z vaničky.
- Uchopte injekční stříkačku uprostřed a opatrně ji vyměte z vaničky.
- Umístěte injekční stříkačku na čistý, rovný povrch, při pokojové teplotě, mimo přímé sluneční světlo a mimo dosah dětí.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je porušena bezpečnostní plomba na krabičce.

V této fázi **neodstraňujte** kryt jehly.

3. Zkontrolujte a počkejte 30 minut před podáním



- Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku injekční stříkačky.
- Podívejte se do kontrolního okénka, abyste zjistili, že je kapalina čirá (bez zákalu nebo částic) a bezbarvá až světle žlutá až světle hnědá.
- Přítomnost jedné nebo více vzduchových bublin je normální.
- Před podáním vyčkejte 30 minut (a ne více než 8 hodin).

Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.

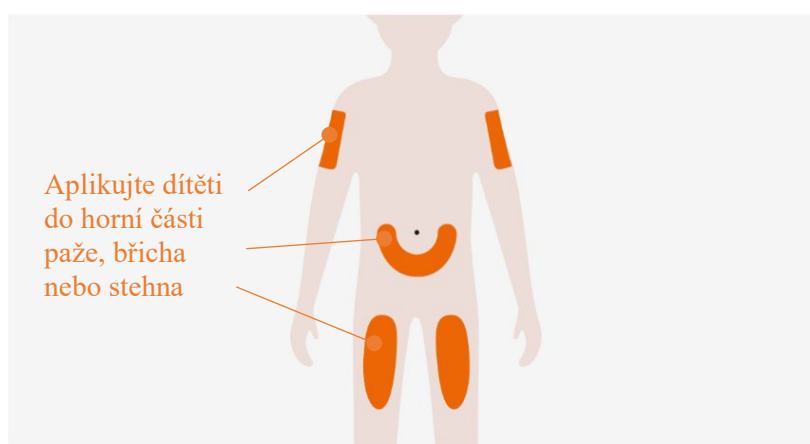
Neohřívajte injekční stříkačku v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunečním světle.

Nepodávejte injekci, pokud roztok vypadá zakalený nebo zbarvený nebo obsahuje částice.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud byla ponechána mimo krabičku po dobu delší než 8 hodin.

V průběhu tohoto kroku **neodstraňujte** kryt jehly.

4. Vyberte si místo vpichu injekce



- Přípravek Nucala můžete aplikovat do horní části paže, břicha nebo stehna dítěte, o něž pečujete.

Nepodávejte injekci tam, kde je kůže pohmožděná, citlivá, červená nebo zatvrdlá.

Nepodávejte injekci do 5 cm od pupku.

5. Vyčištění místa vpichu injekce



- Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

- Místo vpichu očistěte otřením pokožky tampónem s alkoholem a nechte kůži zaschnout na vzduchu.

Nedotýkejte se znovu místa vpichu injekce, dokud podání injekce nedokončíte.

Podání injekce

6. Odstraňte průhledný kryt jehly



- Odstraňte kryt jehly z injekční stříkačky tak, že kryt uchopíte a stáhnete z jehly (viz obrázek). Je možné, že budete muset zatáhnout za kryt větší silou, abyste jej odstranil(a).
- **Nebojte se**, pokud na konci jehly uvidíte kapku kapaliny. Je to normální.
- Po odstranění krytu jehly přípravek **vždy** aplikujte do 5 minut.

Nedovolte, aby se jehla dotýkala jakéhokoli povrchu.

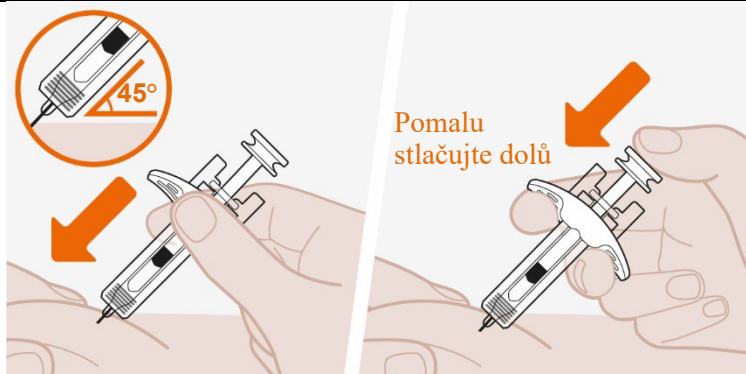
Nedotýkejte se jehly.

V této fázi se **nedotýkejte** pístu, protože můžete náhodně vytlačit tekutinu a nemusel(a) byste tak podat celou dávku přípravku.

Z injekční stříkačky **nevytlačujte** žádné vzduchové bubliny.

Nenasazujte zpět kryt jehly na injekční stříkačku. Mohlo by dojít k poranění o jehlu.

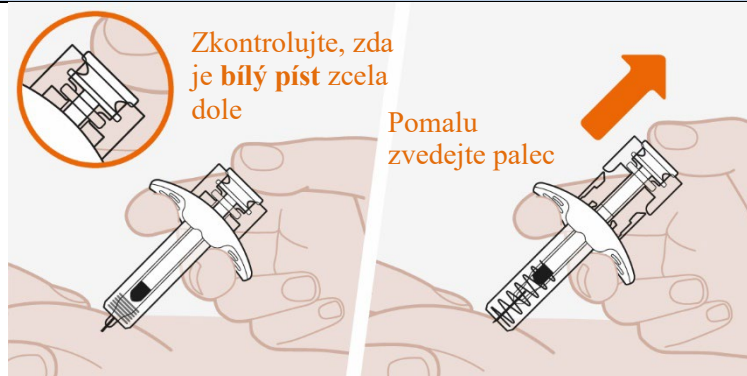
7. Zahájení podání injekce



- Použijte volnou ruku k sevření kůže do kožní rasy v místě vpichu injekce. Během podávání injekce držte kůži sevřenou.

- Vložte celou jehlu do kožní řasy pod úhlem 45°, jak je znázorněno na obrázku.
- Položte palec na vrchní část pístu a prsty pod bílé držátko tak, jak je znázorněno na obrázku.
- Pomalu zatlačte na píst, abyste podal(a) celou dávku.

8. Dokončení podání injekce



- Ujistěte se, že je píst zcela zatlačen dolů tak, aby se zarážka dostala na dno injekční stříkačky a veškerý roztok byl podán.
- Pomalu zvedněte palec nahoru. To umožní, aby se píst vrátil nahoru a jehla se zatáhla (zvedla) do těla stříkačky.
- Po dokončení uvolněte sevřenou kožní řasu.
- V místě vpichu injekce můžete pozorovat malou kapku krve. Je to normální. V případě potřeby na několik vteřin stiskněte toto místo vatovým tampónem nebo gázovým čtverečkem.
- **Nenasazujte** zpět kryt jehly na injekční stříkačku.
- Místo vpichu injekce **netřete**.

Likvidace

9. Použitou injekční stříkačku zlikvidujte

- Použitou injekční stříkačku a kryt jehly zlikvidujte v souladu s místními požadavky. V případě potřeby se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- **Použité injekční stříkačky a kryty jehel uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.**

Příbalová informace: informace pro uživatele

Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok mepolizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nucala a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nucala používat
3. Jak se přípravek Nucala používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nucala uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití krok za krokem

1. Co je přípravek Nucala a k čemu se používá

Nucala obsahuje léčivou látku **mepolizumab**, což je *monoklonální protilátka* – typ bílkoviny určený k tomu, aby rozpoznal specifickou cílovou látku v těle. Používá se k léčbě **těžkého astmatu a EGPA** (eosinofilní granulomatózy s polyangiitidou) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších. Používá se také k léčbě **CRSwNP** (chronické rinosinuitidy s nosní polypózou) a **HES** (hypereosinofilního syndromu) u dospělých.

Mepolizumab, léčivá látka přípravku Nucala, blokuje bílkovinu zvanou *interleukin-5*. Blokádou této bílkoviny Nucala snižuje tvorbu eosinofilů v kostní dřeni a snižuje počet eosinofilů v krevním řečišti a v plicích.

Těžké eosinofilní astma

Někteří pacienti s těžkou formou astmatu mají v krvi a plicích příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek). Tento stav se nazývá *eosinofilní astma* – typ astmatu, které může přípravek Nucala léčit.

Nucala může snížit počet astmatických záchvatů v situaci, kdy Vaše astma nebo astma Vašeho dítěte není plně kontrolováno, ačkoliv již užíváte inhalační přípravky ve vysokých dávkách. Pokud užíváte léčivé přípravky nazývané *perorální kortikosteroidy*, přípravek Nucala Vám rovněž může pomoci snížit jejich denní dávku potřebnou k dosažení kontroly astmatu.

Chronická rinosinuitida s nosní polypózou (CRSwNP)

CRSwNP je onemocnění, při němž se u pacientů v krvi a tkáních vystylajících nos a vedlejší nosní dutiny vyskytuje příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek). To může způsobit příznaky, jako je ucpaný nos či ztráta čichu, a uvnitř nosu se mohou tvořit měkké výrůstky na sliznici (tzv. nosní polypy).

Přípravek Nucala snižuje počet eosinofilů v krvi a může zmenšit velikost polypů, zmírňuje ucpaní nosu a pomáhá předcházet operaci nosních polypů.

Přípravek Nucala může také pomoci snížit potřebu *perorálních kortikosteroidů* ke zvládnutí Vašich příznaků.

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

EGPA je onemocnění, při kterém mají pacienti v krvi a tkáních příliš mnoho *eosinofilů* (druh bílých krvinek) a zároveň trpí určitou formou *vaskulitidy*, tedy zánětem cév. Toto onemocnění nejčastěji postihuje plíce a vedlejší nosní dutiny, ale často postihuje i další orgány, například kůži, srdce a ledviny.

Přípravek Nucala může dostat tyto příznaky EGPA pod kontrolu a oddálit jejich vzplanutí. Tento přípravek může také pomoci snížit denní dávku *perorálních kortikosteroidů* potřebnou pro udržení příznaků pod kontrolou.

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Hypereosinofilní syndrom (HES) je stav, při němž je v krvi přítomen vysoký počet *eosinofilů* (druh bílých krvinek). Tyto buňky mohou poškozovat tělesné orgány, zejména srdce, plíce, nervy a kůži. Přípravek Nucala pomáhá zmírňovat příznaky a předcházet vzplanutím onemocnění. Pokud užíváte léky, jež se označují jako *perorální kortikosteroidy*, může Nucala také pomoci snížit denní dávku těchto léků potřebnou pro udržení příznaků/vzplanutí HES pod kontrolou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nucala používat

Nepoužívejte přípravek Nucala:

- jestliže jste **alergický(á)** na mepolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
→ **Porad'te se s lékařem**, pokud si myslíte, že se Vás to týká.

Upozornění a opatření

Před použitím tohoto přípravku se porad'te se svým lékařem.

Zhoršující se astma

U některých osob se během léčby přípravkem Nucala mohou objevit nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo se jejich astma může zhoršit.

- **Oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře**, pokud Vaše astma není pod kontrolou nebo se po zahájení používání přípravku Nucala zhorší.

Alergické reakce a reakce v místě injekce

Léčivé přípravky tohoto typu (*monoklonální protilátky*) mohou po podání způsobit závažné alergické reakce (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

- Pokud jste měl(a) podobnou reakci na jakoukoli injekci nebo jakýkoli léčivý přípravek,
→ **oznamte to svému lékaři před podáním přípravku Nucala.**

Parazitární infekce

Nucala může oslabit Vaši schopnost bránit se infekcím způsobeným parazity. Máte-li parazitární infekci, je nutno ji léčit před zahájením léčby přípravkem Nucala. Žijete-li v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud do takové oblasti cestujete:

- **porad'te se s lékařem**, pokud se domníváte, že se Vás to týká.

Děti

Těžké eosinofilní astma a EGPA

Tento přípravek není určen k podávání **dětem mladším než 6 let** k léčbě těžkého eosinofilního astmatu nebo EGPA.

CRSwNP a HES

Tento přípravek není určen pro léčbu CRSwNP nebo HES u **děti a dospívajících mladších 18 let**.

Další léčivé přípravky a přípravek Nucala

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Jiné přípravky k léčbě astmatu, CRSwNP, EGPA nebo HES

- ✗ **Nepřestávejte** při zahájení léčby přípravkem Nucala **náhle užívat** Vaše stávající léčivé přípravky užívané k léčbě Vašeho astmatu, CRSwNP, EGPA nebo HES. Tyto přípravky (zvláště léčivé přípravky zvané *perorální kortikosteroidy*) je nutno snižovat postupně, pod přímým dohledem Vašeho lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Nucala.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **porad'te se se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek používat.

Není známo, zda složky přípravku Nucala mohou přestupovat do mateřského mléka. **Pokud kojíte, musíte se před zahájením používání přípravku Nucala poradit s lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by možné nežádoucí účinky přípravku Nucala ovlivnily Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Nucala obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Nucala používá

Přípravek Nucala Vám bude podávat lékař, zdravotní sestra nebo zdravotnický pracovník jako injekci pod kůži (subkutánně).

Těžké eosinofilní astma

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající je 100 mg. Dostanete 1 injekci každé čtyři týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let

Doporučená dávka je 40 mg. Dostanete 1 injekci každé čtyři týdny.

CRSwNP

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je 100 mg. Budete dostávat 1 injekci každé čtyři týdny.

EGPA

Dospělí a dospívající od 12 let věku a starší

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající je 300 mg. Budete dostávat 3 injekce každé čtyři týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let

Děti s tělesnou hmotností 40 kg a více:

Doporučená dávka je 200 mg. Budete dostávat 2 injekce každé čtyři týdny.

Děti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg:

Doporučená dávka je 100 mg. Budete dostávat 1 injekci každé čtyři týdny. Místa vpichu každé injekce mají být od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

HES

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je 300 mg. Budete dostávat 3 injekce každé čtyři týdny.

Místa vpichu každé injekce mají být od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Jestliže zmeškáte dávku přípravku Nucala

Kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici co nejdříve, abyste naplánoval(a) jiný termín.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nucala

Bez porady s lékařem nepřestávejte používat injekce Nucala. Přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Nucala může způsobit, že se příznaky nebo záchvaty vrátí.

Zhorší-li se během používání injekcí přípravku Nucala Vaše příznaky,
➔ poradte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky způsobené přípravkem Nucala jsou obvykle mírné až středně závažné, ale mohou být příležitostně závažné.

Alergické reakce

U některých osob se mohou objevit alergické reakce nebo reakce jim podobné. Tyto reakce mohou být časté (mohou postihnout **až 1 z 10 osob**). Obvykle se objeví během minut nebo hodin po injekci, ale některé příznaky mohou nastoupit až o několik dní později.

Příznaky mohou zahrnovat:

- pocit tísně na hrudi, kašel, dýchací obtíže;
- mdlobu, závratě, pocit motání hlavy (kvůli poklesu tlaku krve);
- otok očních víček, obličeje, rtů, jazyka nebo úst;
- kopřivku;
- vyrážku.

➔ Pokud si myslíte, že můžete (Vaše dítě může) mít tuto reakci, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc**.

Pokud jste podobnou reakci měl(a) (Vaše dítě mělo) na jakoukoli injekci nebo léčivý přípravek,
➔ oznamte to svému lékaři před podáním přípravku Nucala.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté:

Mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

- bolest hlavy.

Časté:

Mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- infekce v hrudi - její příznaky mohou zahrnovat kašel a horečku (vysokou teplotu);
- infekce močových cest (krev v moči, bolestivé a časté močení, horečka, bolest ve spodní části zad);
- bolest v nadbřišku (bolest žaludku nebo špatný pocit v horní části žaludku);
- horečka (zvýšená teplota);
- ekzém (svědivé červené skvrny na kůži);
- reakce v místě podání injekce (bolest, zarudnutí, otok, svědění a pocit pálení kůže v okolí místa injekce);
- bolest zad;
- artralgie (bolest kloubů)
- faryngitida (bolest v krku);
- zduření nosní sliznice (ucpaný nos).

Méně časté:

Mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- herpes zoster (pásový opar)

Vzácné:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- závažné alergické reakce (*anafylaxe*)

➔ Objeví-li se u Vás některý z těchto příznaků, **oznamte to okamžitě lékaři nebo zdravotní sestře.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nucala uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Nucala po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním balení, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co Nucala obsahuje

Léčivou látkou je mepolizumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje mepolizumabum 100 mg.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku mepolizumabum 100 mg.

Dalšími složkami jsou sacharosa, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného a polysorbát 80.

Jak přípravek Nucala vypadá a co obsahuje toto balení

Nucala je lyofilizovaný bílý prášek dodávaný v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla s pryžovou zátkou.

Nucala je dostupná v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku nebo ve vícečetném balení se 3 injekčními lahvičkami.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

7. Návod k použití krok za krokem, rekonstituce a podání

Nucala je dodávána jako lyofilizovaný bílý prášek v injekční lahvičce pro jednorázové použití pouze k subkutánní injekci. Rekonstituce má být provedena za aseptických podmínek.

Po rekonstituci obsahuje Nucala mepolizumab v koncentraci 100 mg/ml. Injekční roztok může být uchováván od 2 °C do 30 °C po dobu maximálně 8 hodin. Po 8 hodinách musí být jakýkoli nepoužitý koncentrát nebo roztok zlikvidován.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pokyny pro rekonstituci jedné lahvičky

1. **Rekonstituujte obsah injekční lahvičky 1,2 ml sterilní vody pro injekci**, preferenčně použijte 2 až 3ml injekční stříkačku a jehlu velikosti 21. Proud sterilní vody musí směřovat svisle na střed lyofilizátu. Rekonstituci provádějte při pokojové teplotě, v 15sekundových intervalech lehce míchejte lahvičkou po dobu 10 sekund krouživými pohyby, dokud se prášek nerozpustí.

Poznámka: Rekonstituovaný roztok se během této procedury nesmí protřepávat, protože by mohlo dojít k pění nebo precipitaci. Rekonstituce je obvykle ukončena během 5 minut po přidání sterilní vody, ale může trvat i déle.

2. Je-li k rekonstituci přípravku Nucala použito mechanické zařízení (míchačka), lze rekonstituci provést při 450 otáčkách/min během maximálně 10 minut. Alternativně je akceptovatelné použití 1 000 otáček/min po dobu maximálně 5 minut.
3. Po rekonstituci a před použitím je nutno přípravek Nucala vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a čirost. Roztok musí být čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez viditelných částic. Malé vzduchové bublinky se očekávají a jsou přijatelné. Zůstanou-li v roztoku částice, nebo pokud je roztok zakalený nebo mléčně zabarvený, nesmí se používat.
4. Rekonstituovaný roztok, není-li použit okamžitě, musí být:
 - chráněn před slunečním zářením;
 - uchováván při teplotě do 30 °C, chráněn před mrazem;
 - zlikvidován, není-li použit během 8 hodin od rekonstituce.

Pokyny pro podávání 100mg dávky

1. K subkutánnímu podání má být preferenčně použita 1ml polypropylenová injekční stříkačka s jednorázovou jehlou velikosti 21 až velikosti 27 x 0,5 palce (13 mm).
2. Těsně před podáním odeberte 1 ml rekonstituovaného roztoku Nucala z jedné injekční lahvičky. Rekonstituovaným roztokem netřepejte, protože by mohlo dojít k pění nebo precipitaci.
3. Podejte 1 ml injekce (ekvivalentní 100 mg mepolizumabu) subkutánně do horní části paže, do stehna nebo břicha.

Je-li k podání předepsané dávky třeba více než jedné injekční lahvičky, opakujte kroky 1 až 3. Doporučuje se, aby jednotlivá místa vpichu byla od sebe vzdálena nejméně 5 cm.

Pokyny pro podávání 40mg dávky

1. K subkutánnímu podání má být preferenčně použita 1ml polypropylenová injekční stříkačka s jednorázovou jehlou velikosti 21 až velikosti 27 x 0,5 palce (13 mm).
2. Těsně před podáním odeberte 0,4 ml rekonstituovaného roztoku přípravku Nucala. Rekonstituovaným roztokem netřepejte, protože by mohlo dojít k pění nebo precipitaci. Zlikvidujte zbývající roztok.
3. Podejte 0,4 ml injekce (ekvivalentní 40 mg mepolizumabu) subkutánně do horní části paže, do stehna nebo břicha.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro mepolizumab, dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o pásovém oparu a artralgií z klinických studií, literatury a spontánních případů, blízké časové souvislosti, pozitivní de-challenge a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku, považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi mepolizumabem a herpes zoster a mezi mepolizumabem a artralgií za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující mepolizumab mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s celkovými závěry výboru PRAC a jeho zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se mepolizumabu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících mepolizumab zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.