

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy 1 ml wstrzykiwacz zawiera 100 mg mepolizumabu.

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 100 mg mepolizumabu.

Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda 0,4 ml ampułko-strzykawka zawiera 40 mg mepolizumabu.

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy 1 ml wstrzykiwacz zawiera 0,2 mg polisorbatu 80

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 0,2 mg polisorbatu 80

Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda 0,4 ml ampułko-strzykawka zawiera 0,08 mg polisorbatu 80

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do bladożółtego do jasnobrażowego roztwór, o pH 6,0-6,6 i osmolalności 415-615 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężka astma eozynofilowa

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (patrz punkt 5.1).

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Produkt leczniczy Nucala, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Produkt leczniczy Nucala jest wskazany w uzupełniającym leczeniu podtrzymującym niedostatecznie kontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofili we krwi, pomimo stosowania terapii skojarzonej z zastosowaniem wziewnego kortykosteroidu (ang. inhaled corticosteroid, ICS), długo działającego beta2-agonisty (ang. long-acting beta2-agonist, LABA) i długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (ang. long-acting muscarinic antagonist, LAMA) (patrz punkt 5.1).

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome, HES)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES.

Dawkowanie

Ciężka astma eozynofilowa

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecana dawka mepolizumabu to 40 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia musi być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.

CRSwNP

Dorośli

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Można rozważyć alternatywne terapie u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP. Początkowa, częściowa odpowiedź u niektórych pacjentów może później poprawić się wraz z kontynuowaniem leczenia powyżej 24 tygodni.

POChP

Dorośli

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia musi być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.

EGPA

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Zalecana dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Dawkowanie mepolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z EGPA było poparte danymi pochodzącymi z modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥ 40 kg

Zalecana dawka mepolizumabu to 200 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała < 40 kg

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia musi być zweryfikowana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poprawy kontroli objawów.

Pacjenci, u których rozwiną się zagrażające życiu objawy EGPA, muszą być także ocenieni pod kątem potrzeby kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Nucala nie był badany w tej grupie pacjentów.

HES

Dorośli

Zalecana dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia musi być zweryfikowana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli objawów.

Pacjenci, u których rozwiną się zagrażające życiu objawy HES, muszą być także ocenieni pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Nucala nie był badany w tej grupie pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

W tej grupie pacjentów odpowiednim do podawania jest produkt leczniczy Nucala 100 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i produkt leczniczy Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu i produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce nie są wskazane do podawania w tej grupie wiekowej.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dane nie są dostępne.

CRSwNP u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

POChP u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Stosowanie mepolizumabu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

EGPA u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dane nie są dostępne.

HES u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce

Produkt leczniczy we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.

Produkt leczniczy Nucala może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub podawany przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a pacjent lub opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.

Dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, produkt leczniczy musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przeszkolonego opiekuna.

Do samodzielnego podawania zalecanymi miejscami wstrzyknięć są brzuch lub udo. Opiekun może również wstrzyknąć produkt leczniczy Nucala w górną część ramienia.

W przypadku zastosowania dawek wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia zaleca się, aby miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala we wstrzykiwaczu lub w ampulko-strzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Produkt leczniczy Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Produkt leczniczy w ampulko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.

Produkt leczniczy Nucala musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.

Zalecanymi miejscami wstrzyknięć są górna część ramienia, brzuch lub udo.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala w ampulko-strzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaostrzenia astmy lub POChP

Mepolizumabu nie wolno stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy lub POChP.

Podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub związane z POChP. Pacjentów należy poinstruować, aby zasięgnęli porady lekarskiej, jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala objawy astmy lub POChP nasilą się lub nie będą prawidłowo kontrolowane.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, musi ono przebiegać stopniowo i pod kontrolą lekarza.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podawaniem

Po zastosowaniu mepolizumabu występowały ostre i opóźnione, ogólnoustrojowe reakcje, w tym reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie). Reakcje te zazwyczaj występowały w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. zwykle w ciągu kilku dni). Reakcje te mogą wystąpić po raz pierwszy po długim czasie leczenia (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji nadwrażliwości musi być wdrożone odpowiednie leczenie wskazane klinicznie.

Zarażenia pasożytnicze

Eozynofilia może być elementem odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zarażeniami pasożytami jelitowymi, przed rozpoczęciem leczenia, należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia mepolizumabem i nie odpowiadają na leczenie przeciwpasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.

Pacjenci z POChP z małą liczbą eozynofili we krwi

Dane nie uzasadniają stosowania produktu leczniczego Nucala u pacjentów z POChP, z liczbą eozynofili we krwi wynoszącą <150 komórek/ μ l, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy nie udowodniono występowania liczby eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/ μ l.

EGPA zagrażająca czynności narządów lub życiu

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub życiu (patrz punkt 4.2).

HES zagrażający życiu

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z zagrażającymi życiu objawami HES (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbitat 80 (patrz punkt 2), który może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Zarówno enzymy cytochromu P450, pompy błonowe (efflux pump), jak i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w usuwaniu mepolizumabu. Wykazano, że zwiększone stężenia prozapalnych cytokin (na przykład IL-6), za pośrednictwem interakcji z ich pokrewnymi receptorami na hepatocytach, hamują powstawanie enzymów CYP450 i nośników leków, jednak zwiększenie stężenia układowych markerów prozapalnych w ciężkiej opornej na leczenie astmie eozynofilowej jest minimalne i nie ma dowodów, na ekspresję receptora alfa IL-5 na hepatocytach. Dlatego prawdopodobieństwo interakcji z mepolizumabem jest małe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania mepolizumabu u kobiet w okresie ciąży.

Mepolizumab przenika przez barierę łożyskową u małą. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu ludzkiego nie jest znane.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Nucala w okresie ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Nucala u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania mepolizumabu do mleka ludzkiego. Jednakże mepolizumab był wydzielany do mleka małą cynomolgus w stężeniach mniejszych niż 0,5% stężeń wykrytych w osoczu.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Nucala, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia przeciw-IL-5 na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nucala nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cieężka astma eozynofilowa

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów dorosłych i w wieku młodzieńczym z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (20%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (8%) i ból pleców (6%).

CRSwNP

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z CRSwNP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (18%) i ból pleców (7%).

POChP

W trzech badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z POChP najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (10%), ból pleców (7%) i ból stawów (5%).

EGPA

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z EGPA najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (32%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (15%) i ból pleców (13%). Uogólnione reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4% pacjentów z EGPA.

HES

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z HES najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (13%), zakażenia układu moczowego (9%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (każde 7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań kontrolowanych placebo dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórną (sc.) w dawce 100 mg (n=263), z trwającego 52 tygodnie, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślełą próbą z udziałem pacjentów z CRSwNP, otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg sc. (n=206), z trzech trwających od 52 do 104 tygodni, kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślełą próbą z udziałem pacjentów z POChP, otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg sc. (n=1043), pacjentów z EGPA, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=68), w trwającym 32 tygodnie kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą z udziałem pacjentów z HES, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=54) oraz ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z niezaślepiionych, przedłużonych badań klinicznych u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998), leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku). Profil bezpieczeństwa mepolizumabu u pacjentów z HES (n=102), włączonych do 20-tygodniowego otwartego rozszerzenia badania, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów w badaniu głównym kontrolowanym placebo.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie gardła Półpasiec**	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)* Anafilaksja**	Często Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból stawów**	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Często

* W badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej i POChP reakcje ogólnoustrojowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z ogólną częstością porównywalną do placebo. Przykłady zgłoszonych objawów towarzyszących oraz określenie czasu do ich wystąpienia, patrz punkt 4.4.

**Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wystąpienie półpaśca zgłaszano niezbyt często w badaniach dotyczących ciężkiej astmy.

*** Najczęstszymi objawami (związanymi z wystąpieniem) niealergicznymi, ogólnoustrojowymi reakcjami związanymi z podawaniem leku, zgłaszanymi u pacjentów, biorących udział w badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej i POChP, były: wysypka, zaczerwienienie skóry, ból mięśni i zmęczenie. Objawy te były zgłaszane rzadko i u <1% pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w CRSwNP

W 52-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo ogólnoustrojowe reakcje alergiczne (nadwrażliwości typu I) zgłoszono u 2 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg i nie było zgłoszeń w grupie otrzymującej placebo. Inne reakcje ogólnoustrojowe zgłoszono u 1 pacjenta (<1%) w grupie otrzymującej placebo i nie było zgłoszeń od pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg.

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w POChP

W trwającym od 52 do 104 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne (nadwrażliwości typu I) zgłoszono u 1 pacjenta (<1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg i nie było zgłoszeń w grupie otrzymującej placebo. Inne reakcje ogólnoustrojowe zgłoszono u 4 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg oraz u 4 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej placebo.

W dwóch 52-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4 pacjentów (<1%) w grupach otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg oraz u 3 pacjentów (<1%) w grupach otrzymujących placebo. Ogólnoustrojowe reakcje niealergiczne zgłosiło 7 pacjentów (1%) w grupach otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg i 10 pacjentów (2%) w grupach placebo.

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w EGPA

W 52-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe (alergiczne i niealergiczne), wynosił 6% w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg i 1% w grupie placebo. Uogólnione reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4% pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg i 1% w grupie placebo. Ogólnoustrojowe reakcje niealergiczne (obrzęk naczynioruchowy) zgłosił 1 pacjent (1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg, nie było zgłoszeń w grupie placebo.

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w HES

W 32-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo 1 pacjent (2%) zgłosił reakcję ogólnoustrojową (inną) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg (wielogniskową reakcję skórą) i nie było zgłoszeń od żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo.

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Ciężka astma eozynofilowa

W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu podskórnego wstrzyknięcia mepolizumabu w dawce 100 mg i placebo wynosiła odpowiednio 8% i 3%. Reakcje te nie były ciężkie, łagodne do umiarkowanych i w większości ustępowały w ciągu kilku dni. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały głównie na początku leczenia oraz w ciągu pierwszych 3 wstrzyknięć ze zmniejszającą się ilością doniesień przy kolejnych wstrzyknięciach. Najczęściej zgłaszane objawy obejmowały ból, rumień, obrzęk, świąd i pieczenie.

CRSwNP

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, świąd) wystąpiły u 2% pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu do <1% pacjentów otrzymujących placebo.

POChP

W badaniach kontrolowanych placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 2% pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu do 2% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi objawami były: ból, obrzęk, świąd i rumień.

EGPA

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, obrzęk) występowały z częstością 15% u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg w porównaniu do 13% u pacjentów otrzymujących placebo.

HES

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. pieczenie, świąd) występowały z częstością 7% u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg w porównaniu do 4% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa

Trzydzieścioro siedmioro pacjentów w wieku młodzieńczym (12-17 lat) zostało włączonych do czterech badań kontrolowanych placebo (25 podawano mepolizumab dożylnie lub podskórnie) trwających od 24 do 52 tygodni. Trzydzieścioro sześcioro dzieci (w wieku 6-11 lat) otrzymywało mepolizumab podskórnie przez 12 tygodni w niezaślepienym badaniu. Po trwającej 8 tygodni przerwie w leczeniu, 30 z tych pacjentów otrzymywało mepolizumab przez dalsze 52 tygodnie. Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Dodatkowo, długoterminowe bezpieczeństwo mepolizumabu było ocenione u 9 pacjentów z grupy młodzieży (w wieku 12-17 lat) i 15 pacjentów z grupy dzieci (w wieku 6-11 lat), którzy brali udział w otwartym badaniu kontynuacyjnym (201956). W tym badaniu pacjenci otrzymywali mepolizumab podskórnie przez okres średnio 21,5 miesiąca. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

HES

Czworo pacjentów w wieku młodzieńczym w wieku od 12 do 17 lat zostało włączonych do kontrolowanego placebo badania 200622, w którym 1 pacjent otrzymywał mepolizumab w dawce 300 mg i 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 32 tygodnie. Wszyscy 4 pacjenci kontynuowali udział w 20-tygodniowym otwartym rozszerzeniu badania 205203 (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, u pacjentów z chorobą eozynofilową, po podawaniu dożylnym pojedynczych dawek do 1500 mg, nie wykazano dowodów toksyczności zależnej od dawki.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania mepolizumabu. W razie przedawkowania, jeśli to konieczne, należy zastosować leczenie wspomagające z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, kod ATC: R03DX09.

Mechanizm działania

Mepolizumab jest antagonistą IL-5 (IgG1, kappa), który wiąże się z IL-5, hamując w stężeniach nanomolarnych jej aktywność biologiczną przez blokowanie jej wiązania z kompleksem IL-5R alfa na powierzchni komórki. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. U pacjentów, u których choroba jest uwarunkowana zapaleniem typu 2, IL-5 jest istotnym składnikiem procesów prowadzących do patogenezы astmy, CRSwNP, POChP, EGPA i HES. Dodatkowe typy komórek strukturalnych i zapalnych również wykazują ekspresję receptora IL-5R alfa, w tym komórki nabłonkowe, komórki tuczne, komórki plazmatyczne, bazofile, komórki ILC-2, limfocyty T, komórki mięśni gładkich, neutrofile i fibroblasty. W przebiegu ciężkiej astmy i CRSwNP, hamowanie IL-5 zostało powiązane z poprawą w zakresie przebudowy (remodelling) dróg oddechowych. Jednakże mechanizm działania w tych komórkach oraz w różnych chorobach nie został jednoznacznie ustalony.

Działania farmakodynamiczne

Ciężka astma eozynofilowa

U pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (dorośli/młodzież) po podawaniu podskórnym dawki 100 mg co 4 tygodnie przez 32 tygodnie, wartość średniej geometrycznej liczby eozynofili we krwi zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej z 290 komórek/ μ l do 40 komórek/ μ l w tygodniu 32 (n=182), zmniejszenie o 84% w porównaniu z placebo.

Ten stopień zmniejszenia liczby eozynofili we krwi był utrzymywany u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998) leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku) w przedłużonych, niezaślepionych badaniach.

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, po podawaniu podskórnym dawki 40 mg (u dzieci o masie ciała <40 kg) i 100 mg (u dzieci o masie ciała $\geq$ 40 kg) co 4 tygodnie przez 52 tygodni, wartość średniej geometrycznej liczby eozynofili we krwi zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej odpowiednio z 306 komórek/ μ l (n=16) do 48 komórek/ μ l (n=15) i z 331 do 44 komórek/ μ l (n=10) w tygodniu 52., zmniejszenie od wartości początkowej odpowiednio o 85% i 87%.

U dorosłych, młodzieży i dzieci, taką wielkość zmniejszenia zaobserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia.

CRSwNP

U pacjentów z CRSwNP, otrzymujących podskórnym mepolizumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie przez 52 tygodnie, liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 390 komórek/ μ l (n=206) do 60 komórek/ μ l (n=126)

w tygodniu 52., co odpowiada średniemu geometrycznemu zmniejszeniu o 83% w porównaniu z placebo. Taką wielkość zmniejszenia zaobserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia i utrzymywał się ona przez cały 52-tygodniowy okres leczenia.

POChP

U pacjentów z POChP, otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie przez 52 (do 104) tygodni, liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 480 komórek/ μ l (n=403) do 60 komórek/ μ l w tygodniu 52. (n=257) oraz w tygodniu 104. (n=61), co odpowiada zmniejszeniu o 79% średniej geometrycznej w tygodniu 52. oraz o 80% w tygodniu 104. w porównaniu z placebo. Taką wielkość zmniejszenia zaobserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia.

EGPA

U pacjentów z EGPA, otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie przez 52 tygodnie, liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 177 komórek/ μ l (n=68) do 38 komórek/ μ l (n=64) w tygodniu 52. Odnotowano średnie geometryczne zmniejszenie o 83% w porównaniu z placebo i taką wielkość zmniejszenia obserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia.

HES

U pacjentów dorosłych i w wieku młodzieńczym z HES, otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie przez 32 tygodnie, zaobserwowano zmniejszenie liczby eozynofili we krwi w ciągu 2 tygodni leczenia. Liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 1460 komórek/ μ l (n=54) do 70 komórek/ μ l (n=48) w tygodniu 32. i zaobserwowano średnie geometryczne zmniejszenie o 92% w porównaniu z placebo. Taka wielkość zmniejszenia była utrzymana przez kolejne 20 tygodni u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie mepolizumabem w otwartym rozszerzeniu badania.

Immunogenność

Ciężka astma eozynofilowa, CRSwNP, POChP, EGPA i HES

Zgodnie z potencjalnymi właściwościami immunogennymi białek i peptydów, pacjenci mogą wytwarzać przeciwciała przeciwko mepolizumabowi po leczeniu. W badaniach kontrolowanych placebo, 15/260 (6%) dorosłych i młodzieży z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, 6/196 (3%) dorosłych z CRSwNP, którzy byli leczeni dawką mepolizumabu 100 mg podawaną podskórnie, 9/381 (2%) dorosłych z POChP, którzy byli leczeni dawką mepolizumabu 100 mg podawaną podskórnie oraz 1/68 (<2%) dorosłych pacjentów z EGPA, i 1/53 (2%) dorosłych i młodzieży z HES, którzy byli leczeni dawką 300 mg, podawaną podskórnie, miało wykrywalny poziom przeciwciał przeciwko mepolizumabowi po otrzymaniu co najmniej jednej dawki mepolizumabu.

Profil immunogenności mepolizumabu u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998) leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku) lub u pacjentów z HES (n=102) leczonych przez 20 tygodni w przedłużonych, niezaślepienych badaniach, był podobny do obserwowanego w badaniach kontrolowanych placebo. Dane dotyczące immunogenności były zbierane u pacjentów z CRSwNP przez 68 tygodni (n=68), u pacjentów z POChP przez 104 tygodnie (n=127) oraz u pacjentów z EGPA przez 60 tygodni (n=65).

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, leczonych dawką mepolizumabu 40 mg podawaną podskórnie (dzieci o masie ciała <40 kg) lub dawką 100 mg podawaną podskórnie (dzieci o masie ciała $\geq$ 40 kg), 2/35 (6%) miało wykrywalny poziom przeciwciał przeciwko mepolizumabowi po otrzymaniu co najmniej jednej dawki mepolizumabu w początkowej, krótkiej fazie badania. Żadne z dzieci nie miało wykrywalnych przeciwciał przeciw mepolizumabowi w długoterminowej fazie badania.

Przeciwciała neutralizujące wykryto u jednego dorosłego pacjenta z ciężką astmą eozynofilową i nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących u pacjentów z CRSwNP, POChP, EGPA lub HES.

Występowanie przeciwciał przeciwko mepolizumabowi nie miało u większości pacjentów dostrzegalnego wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę mepolizumabu i nie było dowodów na istnienie korelacji pomiędzy mianem przeciwciał, a zmianami liczby eozynofili we krwi.

Skuteczność kliniczna

Ciężka astma eozynofilowa

Skuteczność mepolizumabu w leczeniu docelowej grupy pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową była oceniana w 3 randomizowanych, prowadzonych w grupach równoległych, badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, trwających od 24 do 52 tygodni, u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. U pacjentów tych, objawy nie były kontrolowane (w poprzedzających 12 miesiącach wystąpiły co najmniej dwa ciężkie zaostrzenia) przy zastosowaniu dotychczasowego leczenia, w tym co najmniej dużych dawek kortykosteroidów wziewnych (*ang. inhaled corticosteroids*, ICS) oraz dodatkowego leczenia podtrzymującego lub wymagali oni podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowo. Dodatkowe leczenie podtrzymujące obejmowało podawanie długo działających agonistów receptora beta₂ (LABA), modyfikatorów leukotrienów, długo działających antagonistów receptora muskarynowego (LAMA), teofiliny i doustnych kortykosteroidów (*ang. oral corticosteroids*, OCS).

Do dwóch badań klinicznych dotyczących zaostrzeń MEA112997 i MEA115588 zakwalifikowano ogółem 1192 pacjentów, 60% stanowiły kobiety, a średnia wieku wynosiła 49 lat (zakres od 12 do 82 lat). Odsetek pacjentów otrzymujących OCS wynosił odpowiednio 31% i 24%. Jako kryterium doboru pacjentów określono występowanie dwóch lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy, wymagających podawania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów, w ciągu ostatnich 12 miesięcy i stwierdzenie zmniejszonej czynności płuc na początku badania (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ <80% u dorosłych i <90% u młodzieży). U pacjentów biorących udział w badaniu średnia liczba zaostrzeń w poprzednim roku wynosiła 3,6 i średni przewidywany przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ wynosił 60%. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie dotychczasowych produktów leczniczych na astmę podczas badań.

Do badania MEA115575 dotyczącego oszczędzającego stosowania doustnych kortykosteroidów ogółem zakwalifikowano 135 pacjentów (55% stanowiły kobiety; średnia wieku wynosiła 50 lat), którzy otrzymywali codziennie OCS (w dawkach od 5 do 35 mg na dobę), duże dawki ICS oraz dodatkowy lek podtrzymujący.

Badanie mające na celu ustalenie zakresu dawki optymalnej MEA112997 (*ang. Dose-ranging efficacy MEA112997*) (DREAM)

Wyniki trwającego 52 tygodnie, wieloośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego w grupach równoległych, badania klinicznego MEA112997, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 616 pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, wskazują, że mepolizumab znacząco zmniejszał częstość zaostrzeń astmy (definiowanych jako pogorszenie astmy wymagające stosowania doustnych / ogólnoustrojowych kortykosteroidów i (lub) hospitalizacji i (lub) wizyt w oddziale pomocy doraźnej) po podaniu dożylnym w dawkach 75 mg, 250 mg lub 750 mg w porównaniu z placebo (patrz tabela 1).

Tabela 1: Częstość występowania klinicznie znaczących zaostrzeń w tygodniu 52. w grupie zakwalifikowanej do badania (*ang. intent-to-treat – ITT*)

	Mepolizumab podawany dożylnie			Placebo n=155
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,24	1,46	1,15	2,40
% zmniejszenia	48%	39%	52%	

Współczynnik częstości (95% CI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
Wartość p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Zmniejszenie liczby zaostrzeń, badanie MEA115588 (MENZA)

MEA115588 było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, badaniem klinicznym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu w leczeniu wspomagającym u 576 pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową zdefiniowaną jako eozynofilia we krwi obwodowej z liczbą eozynofili większą lub równą 150 komórek/ μ l w momencie rozpoczynania leczenia lub z liczbą eozynofili większą lub równą 300 komórek/ μ l w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Pacjenci otrzymywali mepolizumab w dawce 100 mg podawany podskórnie, mepolizumab w dawce 75 mg podawany dożylnie lub placebo, raz na 4 tygodnie przez 32 tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym była częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy i istotne statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszenie w obu ramionach badania otrzymujących mepolizumab w porównaniu do placebo. W tabeli 2 przedstawiono wyniki pierwszorzędnego i drugorzędowych punktów końcowych, dotyczące pacjentów otrzymujących podawany podskórnie mepolizumab lub placebo.

Tabela 2: Wyniki pierwszorzędnego i drugorzędowych punktów końcowych w tygodniu 32. w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. *intent-to-treat – ITT*) (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (podawany podskórnie) N=194	Placebo N=191
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Częstość występowania klinicznie znaczących zaostrzeń		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,83	1,74
% zmniejszenia	53%	-
Współczynnik częstości (95% CI)	0,47 (0,35; 0,64)	
Wartość p	<0,001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
Częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji / wizyt w oddziale pomocy doraźnej		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,08	0,20
% zmniejszenia	61%	-
Współczynnik częstości (95% CI)	0,39 (0,18; 0,83)	
Wartość p	0,015	
Częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,03	0,10
% zmniejszenia	69%	-
Współczynnik częstości (95% CI)	0,31 (0,11; 0,91)	
Wartość p	0,034	
Wartość FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (ml) w tygodniu 32.		
Wartość początkowa (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	183 (31)	86 (31)
Różnica (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11; 184)	
Wartość p	0,028	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (ang. <i>SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire</i>) w tygodniu 32.		

Wartość początkowa (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Różnica (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
Wartość p	<0,001	

Zmniejszenie częstości zaostrzeń w zależności od liczby eozynofili we krwi na początku badania

Tabela 3 przedstawia wyniki analizy łączonej z dwóch badań dotyczących zaostrzeń (MEA112997 i MEA115588) w zależności liczby eozynofili we krwi na początku badania. Częstość występowania zaostrzeń w grupie placebo zwiększała się, wraz ze wzrostem liczby eozynofili we krwi mierzonej na początku badania. Zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie otrzymującej mepolizumab było większe u pacjentów z większą liczbą eozynofili we krwi.

Tabela 3: Łączna analiza częstości klinicznie istotnych zaostrzeń w zależności od liczby eozynofili we krwi na początku badania u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową

	Mepolizumab 75 mg podawany dożylnie /100 mg podawany podskórnie N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 komórek/μl		
n	123	66
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Współczynnik częstości (95% CI)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 do <300 komórek/μl		
n	139	86
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Współczynnik częstości (95% CI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 do <500 komórek/μl		
n	109	76
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Współczynnik częstości (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
$\geq$500 komórek/μl		
n	162	116
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Współczynnik częstości (95% CI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Badanie dotyczące zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów MEA115575 (SIRIUS)

W badaniu MEA115575 oceniano wpływ podawanego podskórnie mepolizumabu w dawce 100 mg na zmniejszenie podtrzymujących dawek kortykosteroidów doustnych (OCS), wymaganych do utrzymania kontroli astmy u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Liczba eozynofili we krwi obwodowej na początku badania wynosiła $\geq 150/\mu$ l lub $\geq 300/\mu$ l w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe. Pacjentom podawano mepolizumab lub placebo raz na 4 tygodnie, przez cały okres leczenia. Podczas badania pacjenci kontynuowali stosowanie dotychczasowych produktów leczniczych na astmę, z wyjątkiem OCS, których dawka była zmniejszana co 4 tygodnie w fazie redukcji OCS (tygodnie od 4. do 20.), tak długo, jak kontrola astmy była utrzymana.

Ogółem zakwalifikowano 135 pacjentów (55% stanowiły kobiety, a średnia wieku wynosiła 50 lat), 48% otrzymywało steroidy doustne przez okres co najmniej 5 lat. Na początku badania średnia dawka stanowiła równowartość około 13 mg prednizonu na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie dawki dobowej OCS (tygodnie od 20. do 24.), przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy według zdefiniowanych kategorii zmniejszenia dawki (patrz tabela 4). Zdefiniowane kategorie określały procentowe zmniejszenie dawki prednizonu w zakresie od 90 do 100%, aż do braku zmniejszenia dawki od końca etapu optymalizacji. Porównanie pomiędzy mepolizumabem i placebo było statystycznie istotne ($p=0,008$).

Tabela 4: Wyniki pierwszorzędownego oraz drugorzędownych punktów końcowych w badaniu MEA115575

	Grupa zakwalifikowana do badania (ang. <i>intent-to-treat – ITT</i>)	
	Mepolizumab 100 mg (podawany podskórnym) N=69	Placebo N=66
Pierwszorzędowny punkt końcowy		
Procentowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów podawanych doustnym (OCS) od wartości początkowej (w tygodniach 20. - 24.)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Niezmniejszona dawka OCS/brak kontroli astmy/wycofanie z terapii	25 (36%)	37 (56%)
Iloraz szans (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
Wartość p	0,008	
Drugorzędowne punkty końcowe (w tygodniach 20. - 24.)		
Zmniejszenie dobowej dawki OCS do 0 mg/dawkę	10 (14%)	5 (8%)
Iloraz szans (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
Wartość p	0,414	
Zmniejszenie dobowej dawki OCS do ≤5mg/dobę	37 (54%)	21 (32%)
Iloraz szans (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
Wartość p	0,025	
Mediana % zmniejszenia dobowej dawki OCS od wartości początkowej (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Mediana różnicy (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
Wartość p	0,007	

Niezasłlepione, przedłużone badania dotyczące ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) i 201312 (COSMEX).

Długoterminowy profil skuteczności mepolizumabu u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową ($n=998$) leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku) w niezasłlepionych przedłużonych badaniach MEA115666, MEA115661 i 201312 był ogólnie zgodny z 3 badaniami kontrolowanymi placebo.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

Badanie 205687 (SYNAPSE) było 52-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem, kontrolowanym placebo, w którym oceniano 407 pacjentów z CRSwNP w wieku 18 lat i starszych. Pacjenci włączeni do badania musieli uzyskać: punktację objawów niedrożności nosa w wizualnej skali analogowej (*ang. Visual Analogue Scale, VAS*) >5 z maksymalnej liczby 10 punktów, ogólną punktację objawów w skali VAS >7 z maksymalnej liczby 10 punktów i punktację w endoskopowej obustronnej ocenie polipów nosa ≥ 5 z maksymalnej liczby 8 punktów (z minimalnym wynikiem 2 punktów uzyskanym w każdej pojedynczej jamie nosa). Pacjenci musieli być także poddani co najmniej jednemu zabiegowi chirurgicznemu polipów nosa w ciągu ostatnich 10 lat.

Kluczowa charakterystyka początkowa obejmowała całkowitą punktację w endoskopowej ocenie PN, średnia (SD) 5,5 (1,29), punktację niedrożności nosa w skali VAS, średnia (SD) 9,0 (0,83), ogólną punktację objawów w skali VAS, średnia (SD) 9,1 (0,74), punktację utraty węchu w skali VAS, średnia (SD) 9,7 (0,72), całkowity wynik testu zatokowo-nosowego (SNOT-22), średni (SD) 64,1 (18,32). Średnia geometryczna liczba eozynofili wynosiła 390 komórek/ μ l (95% CI) (360; 420). Ponadto u 27% pacjentów występowała choroba układu oddechowego nasilająca się pod wpływem aspiryny (AERD) i u 48% pacjentów zastosowano w CRSwNP co najmniej jeden cykl leczenia OCS w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Pacjenci otrzymywali podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg lub placebo raz na 4 tygodnie dodatkowo do podstawowego leczenia donosowymi kortykosteroidami.

Równorzędnymi pierwszorzęдовymi punktami końcowymi były zmiana w stosunku do wartości początkowej w całkowitej punktacji w endoskopowej ocenie PN w tygodniu 52. i zmiana w stosunku do wartości początkowej w średniej punktacji niedrożności nosa w skali VAS w tygodniach od 49. do 52. Kluczowym drugorzęдовym punktem końcowym był czas do pierwszej operacji PN wykonanej w okresie do tygodnia 52. (operacja była określona jako każda procedura obejmująca narzędzia chirurgiczne i skutkująca nacięciem oraz usunięciem tkanki [np. polipektomia] w jamie nosowej). Pacjenci, którzy otrzymywali mepolizumab wykazywali znacznie większą poprawę (zmniejszenie) w całkowitej punktacji endoskopowej oceny PN w tygodniu 52. i punktacji niedrożności nosa w skali VAS w tygodniach od 49. do 52. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, a wszystkie drugorzęдове punkty końcowe były statystycznie istotne na korzyść mepolizumabu (patrz tabela 5 i wykres 1).

Tabela 5: Podsumowanie wyników dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (w grupie zakwalifikowanej do badania (*ang. intent-to-treat – ITT*))

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg sc. (N=206)
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe		
Całkowita punktacja w ocenie endoskopowej w tygodniu 52.^a		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Mediana zmiany od wartości początkowej	0,0	-1,0
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥1-punktowa poprawa, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punktowa poprawa, n (%)	26 (13)	74 (36)
Punktacja niedrożności nosa w skali VAS (tygodnie od 49. do 52.)^a		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Mediana zmiany od wartości początkowej	-0,82	-4,41
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
>1-punktowa poprawa, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punktowa poprawa, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Czas do pierwszej operacji PN		
Pacjenci poddani operacji	46 (23)	18 (9)
Współczynnik ryzyka (mepolizumab/placebo) (95% CI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
Wartość p ^e		0,003
Inne drugorzędowe punkty końcowe		
Ogólna punktacja w skali VAS (w tygodniach od 49. do 52.)^a		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Mediana zmiany od wartości początkowej	-0,90	-4,48
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥2,5-punktowa poprawa (%) ^f	40	64
Całkowity wynik testu SNOT-22 w tygodniu 52.^{a, g}		
n	198	205
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Mediana zmiany od wartości początkowej	-14,0	-30,0
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w średnich (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥28-punktowa poprawa (%) ^f	32	54

Pacjenci wymagający terapii polipów nosa kortykosteroidami ogólnoustrojowymi do tygodnia 52.		
Liczba pacjentów z ≥ 1 cyklem leczenia	74 (37)	52 (25)
Iloraz szans do placebo (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
Wartość p ^h		0,020
Złożona punktacja w skali VAS – objawy dotyczące nosa (w tygodniach od 49. do 52.)^{a, i}		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Mediana zmiany od wartości początkowej	-0,89	-3,96
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2 -punktowa poprawa (%) ^f	40	66
Punktacja utraty węchu w skali VAS (w tygodniach od 49. do 52.)^a		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Mediana zmiany od wartości początkowej	0,00	-0,53
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3 -punktowa poprawa (%) ^f	19	36

^a Pacjentom, którzy przeszli operację nosa/sinuplastykę przed wizytą, przypisano najgorszy zaobserwowany wynik przed operacją nosa/sinuplastyką. Pacjentom bez operacji nosa/sinuplastyki, którzy wycofali się z badania, przypisano najgorszy zaobserwowany wynik przed wycofaniem z badania.

^b Na podstawie testu sumy rang Wilcozona.

^c Regresja kwantylowa ze zmiennymi towarzyszącymi: grupą badaną, regionem geograficznym, wynikiem początkowym i log(e) początkowej liczby eozynofili we krwi.

^d Trzypunktowa poprawa w niedrożności nosa w skali VAS została zidentyfikowana jako znacząca zmiana u pacjenta dla tej oceny.

^e Oszacowano na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze zmiennymi towarzyszącymi: grupą badaną, regionem geograficznym, początkową całkowitą punktacją w ocenie endoskopowej (odczyt centralny), początkową niedrożnością nosa w skali VAS, log(e) początkowej liczby eozynofili we krwi i liczbą wcześniejszych operacji (1, 2, >2 jako liczba porządkowa).

^f Próg poprawy został zidentyfikowany jako znacząca zmiana u pacjenta dla tej oceny.

^g Poprawa obserwowana we wszystkich 6 domenach objawów i wpływu związanych z CRSwNP.

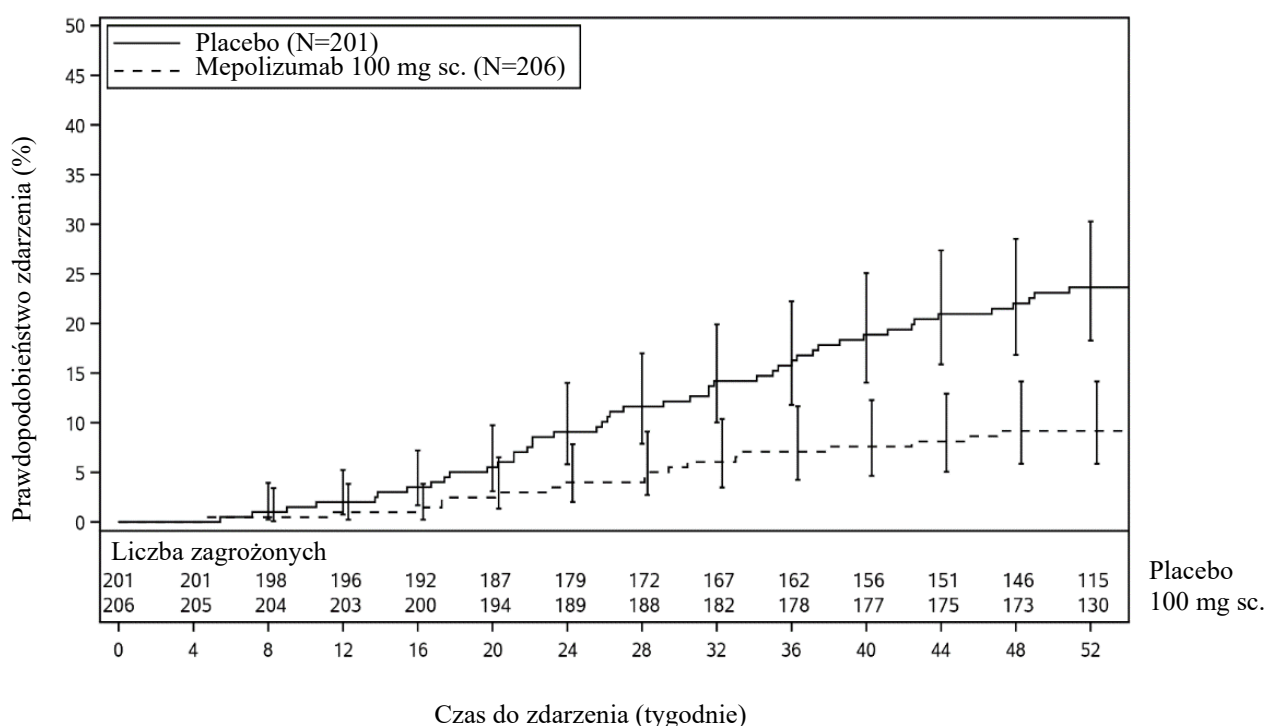
^h Analiza z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej ze zmiennymi towarzyszącymi: grupą badaną, regionem geograficznym, liczbą cykli leczenia PN za pomocą OCS w ciągu ostatnich 12 miesięcy (0, 1, >1 jako liczba porządkowa), początkową całkowitą punktacją w endoskopowej ocenie polipów nosa (odczyt centralny), początkową niedrożnością nosa w skali VAS i log(e) początkowej liczby eozynofili we krwi.

ⁱ Złożona punktacja w skali VAS dotycząca niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, wydzieliny w gardle i utraty węchu.

Czas do pierwszej operacji polipów nosa

W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, prawdopodobieństwo poddania się operacji PN pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab było mniejsze niż u pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Ryzyko operacji w okresie leczenia było znacząco niższe o 57 % u pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka: 0,43; 95% CI 0,25; 0,76; p=0,003).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszej operacji polipów nosa



Analiza typu post-hoc odsetka pacjentów po operacji wykazała 61 % zmniejszenie prawdopodobieństwa operacji w porównaniu do placebo (OR: 0,39; 95% CI: 0,21; 0,72; $p=0,003$).

Pacjenci z CRSwNP z występującą jednocześnie astmą

U 289 (71%) pacjentów z występującą jednocześnie astmą wstępnie określone analizy wykazały poprawę w zakresie równorzędnych pierwszorzędných punktów końcowych zgodną z obserwowaną w całej populacji u pacjentów, którzy otrzymywali mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu z placebo. Dodatkowo u tych pacjentów w 52. tygodniu wystąpiła większa poprawa kontroli astmy, w stosunku do wartości początkowej, mierzona za pomocą Kwestionariusza Kontroli Astmy (ACQ-5) w grupie przyjmujących mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu z grupą placebo (mediana zmiany [Q1, Q3] wynosząca odpowiednio: -0,80 [-2,20; 0,00] i 0,00 [-1,10; 0,20]).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Badanie 208657 (MATINEE)

W trwającym 52 do 104 tygodni randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu (208657, MATINEE) oceniano skuteczność mepolizumabu podawanego (sc. w dawce 100 mg co 4 tygodnie) dodatkowo do standardowego leczenia u 804 dorosłych pacjentów w wieku 40 lat i starszych, z POChP z fenotypem eozynofilowym. Wymagano, aby pacjenci mieli liczbę eozynofili we krwi (ang. blood eosinophil count (BEC)) ≥ 300 komórek/ μ l podczas badania przesiewowego oraz BEC ≥ 150 komórek/ μ l w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci stosowali wziewną terapię potrójną (ICS, długo działający beta-agonista i długo działający antagonist receptoru muskarynowego) przez cały czas trwania badania. Zakwalifikowani do badania pacjenci mieli umiarkowane do bardzo ciężkiego ograniczenie przepływu powietrza (FEV_1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela wynoszące 20-80% wartości należnej), nie mieli astmy w wywiadzie oraz mieli w wywiadzie zaostrzenia (co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie wymagające hospitalizacji lub 2 umiarkowane zaostrzenia wymagające leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami z antybiotykami lub bez antybiotyków) w ciągu ostatnich 12 miesięcy, pomimo regularnego stosowania

wziewnych kortykosteroidów oraz 2 dodatkowych terapii podtrzymujących przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.

Głównym celem badania była ocena skuteczności mepolizumabu w zmniejszaniu rocznej częstości umiarkowanych (zdefiniowanych jako nasilenie objawów POChP wymagające leczenia doustnymi/ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami) lub ciężkich zaostrzeń (zdefiniowanych jako wymagających hospitalizacji lub prowadzących do zgonu). Objawy i jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano za pomocą analizy odpowiedzi w teście oceny POChP (ang. COPD Assessment Test, CAT) (zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku o 2 lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej); analizy odpowiedzi w kwestionariuszu oddechowym Szpitala Świętego Jerzego (ang. St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) (zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku o 4 lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej); oraz analizy odpowiedzi w kwestionariuszu oceny objawów oddechowych (E-RS: POChP) (zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku o 2 lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej).

Charakterystykę demograficzną i wyjściową pacjentów przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6: Charakterystyka demograficzna i wyjściowa w badaniu MATINEE (populacja mITT)

	(n=804)
Wiek pacjentów, średnia (SD)	66 (8,0)
Kobiety, n (%)	253 (31)
Rasa biała, n (%)	673 (84)
Osoby obecnie palące, n (%)	222 (28)
Średni czas palenia papierosów (paczko-lata), średnia (SD)	43,0 (24,88)
Czas trwania POChP (lata), średnia (SD)	10,0 (6,28)
Wynik mMRC ≥ 2 (zakres 0-4), n (%)	611 (76)
Tylko rozedma płuc ^a , n (%)	252 (31)
Tylko przewlekłe zapalenie oskrzeli ^a , n (%)	338 (42)
Rozedma płuc i przewlekłe zapalenie oskrzeli ^a , n (%)	143 (18)
Umiarkowane ograniczenia przepływu powietrza: $\geq 50\%$ do $<80\%$ należytej wartości FEV ₁ , n (%)	349 (43)
Ciężkie ograniczenia przepływu powietrza: $\geq 30\%$ do $<50\%$ należytej wartości FEV ₁ , n (%)	340 (42)
Bardzo ciężkie ograniczenia przepływu powietrza: $<30\%$ należytej wartości FEV ₁ , n (%)	110 (14)
% należytej wartości FEV ₁ po podaniu leku rozszerzającym oskrzela, średnia (SD)	48,2 (15,77)
Stosunek FEV ₁ /FVC po podaniu leku rozszerzającym oskrzela, średnia (SD)	0,49 (0,124)
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku, średnia (SD)	2,3 (0,94)
Jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku, n (%)	165 (21)
Wynik CAT, średnia (SD)	19,2 (6,85)
Wynik SGRQ, średnia (SD)	54,6 (17,80)
Wynik E-RS: POChP, średnia (SD)	13,05 (6,790)
Średnia geometryczna liczba eozynofili podczas badania przesiewowego, liczba komórek/ μ l (95% CI)	480 (470, 490)

mITT = zmodyfikowana grupa Intent-to-Treat, SD = odchylenie standardowe, mMRC = zmodyfikowany Medical Research Council, FEV₁ = natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, FVC = natężona pojemność życiowa, CAT = badanie oceny POChP (COPD Assessment Test), SGRQ = kwestionariusz szpitala św. Jerzego (ang. St. George's Respiratory Questionnaire), E-RS: COPD = ocena objawów oddechowych w POChP

^a rodzaj POChP na podstawie oceny badacza. 544 (68%) pacjentów zgłaszało objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli na podstawie SGRQ.

Zaostrzenia

U pacjentów, którzy otrzymali mepolizumab w dawce 100 mg, zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie rocznego wskaźnika częstości występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń oraz

zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w porównaniu z placebo, dodatkowo nastąpiło zmniejszenie rocznego wskaźnika ciężkich zaostrzeń (patrz tabela 7).

Tabela 7: Punkty końcowe dotyczące zaostrzeń POCHP w badaniu MATINEE (populacja mITT)

	Mepolizumab 100 mg sc. n=403	Placebo n=401
Częstość występowania umiarkowanych^a lub ciężkich zaostrzeń^b		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,80	1,01
% zmniejszenia częstości Współczynnik częstości w porównaniu do placebo (95% CI)	21% 0,79 (0,66; 0,94)	
Wartość p	0,011	
Czas do pierwszego umiarkowanego^a lub ciężkiego zaostrzenia^b		
Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia ^c (dni)	419	321
% zmniejszenia ryzyka Współczynnik ryzyka w porównaniu do placebo (95% CI)	23% 0,77 (0,64; 0,93)	
Wartość p	0,009	
Częstość występowania ciężkich^b zaostrzeń^d		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,10	0,15
% zmniejszenia częstości Współczynnik częstości w porównaniu do placebo (95% CI)	34% 0,66 (0,43; 1,01)	

^a Umiarkowane zaostrzenia zdefiniowane jako pogorszenie objawów POChP wymagające leczenia doustnymi/ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami

^b Ciężkie zaostrzenia zdefiniowane jako wymagające hospitalizacji lub prowadzące do zgonu

^c Estymacja Kaplana-Meiera

^d Składnik pierwszorzędnego punktu końcowego, bez uwzględnienia wpływu wielokrotności

Czynność płuc

Nie zaobserwowano bezpośredniego wpływu na czynność płuc (FEV₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela) po 52 tygodniach u pacjentów, którzy otrzymali mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie w porównaniu z placebo, ze średnią zmianą względem wartości wyjściowej wynoszącą 30,2 ml dla mepolizumabu i 35,6 ml dla placebo (różnica -5,4 ml; 95% CI: -56,2; 45,4).

Oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia

Wyniki dotyczące objawów i punktów końcowych związanych z jakością życia związaną ze stanem zdrowia (CAT, SGRQ i E-RS: POChP) nie były statystycznie istotne. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali SGRQ (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku o 4 lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową) w 52. tygodniu wynosił 50% dla mepolizumabu 100 mg w porównaniu z 46% dla placebo (iloraz szans 1,17; 95% CI: 0,87; 1,57).

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

MEA115921 było trwającym 52 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniem z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano 136 dorosłych pacjentów z EGPA i nawracającą lub oporną na leczenie chorobą w wywiadzie, którzy otrzymywali stałe leczenie, doustnymi kortykosteroidami (OCS; prednizolon/prednizon w dawce $\geq 7,5$ do ≤ 50 mg/dobę), z lub bez stałego

leczenia immunosupresyjnego (z wyłączeniem cyklofosfamidu). Stosowanie innego podstawowego leczenia w trakcie badania było dozwolone. Pięćdziesiąt trzy procent (n=72) pacjentów jednocześnie otrzymywało także ustalone leczenie immunosupresyjne. Z badania MEA115921 wykluczono pacjentów z EGPA zagrażającym czynności narządów lub życiu. Pacjenci otrzymywali podskórnie mepolizumab w dawce 300 mg lub placebo raz na 4 tygodnie jako dodatek do podstawowego leczenia prednizolonem/prednizonem z lub bez leczenia immunosupresyjnego. Dawkę OCS zmniejszano zgodnie z zaleceniem badacza.

Remisja

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były całkowity osiągnięty czas trwania remisji, zdefiniowany jako suma wyniku punktacji kwestionariusza oceny aktywności zapalenia naczyń Birmingham (ang. Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) = 0 i dawki prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę oraz odsetek pacjentów z remisją zarówno w 36., jak i 48. tygodniu leczenia. BVAS = 0 oznacza brak aktywnego zapalenia naczyń.

Pacjenci otrzymujący mepolizumab w dawce 300 mg osiągnęli znacząco dłuższy czas remisji w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dodatkowo znacząco wyższy odsetek pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg osiągnął remisję zarówno w 36., jak i 48. tygodniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (tabela 8).

W porównaniu z grupą placebo dla obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, korzystne działanie obserwowane po leczeniu mepolizumabem w dawce 300 mg, występowało niezależnie od tego, czy pacjenci oprócz podstawowego leczenia kortykosteroidami otrzymywali dodatkowo leczenie immunosupresyjne.

Stosując definicję remisji przyjętą dla drugorzędowego punktu końcowego, określonej jako suma BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg/dobę, pacjenci otrzymujący mepolizumab w dawce 300 mg osiągnęli także dłuższy czas remisji ($p<0,001$) i większy odsetek pacjentów był w remisji zarówno w 36., jak i 48. tygodniu ($p<0,001$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Tabela 8: Analiza równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych

	Liczba (%) pacjentów	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300mg N=68
Długość czasu remisji powyżej 52 tygodni		
0	55 (81)	32 (47)
>0 do <12 tygodni	8 (12)	8 (12)
12 do <24 tygodni	3 (4)	9 (13)
24 do <36 tygodni	0	10 (15)
≥ 36 tygodni	2 (3)	9 (13)
Iloraz szans (mepolizumab/placebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
Wartość p	---	<0,001
Pacjenci w remisji w tygodniu 36. i 48.	2 (3)	22 (32)
Iloraz szans (mepolizumab/placebo)		16,74
95% CI	---	3,6; 77,56
Wartość p	---	<0,001

Iloraz szans >1 wskazuje na przewagę produktu Nucala. Remisja: BVAS=0 i dawka OCS ≤ 4 mg /dzień.

Nawrót choroby

Czas do pierwszego nawrotu choroby był znacznie dłuższy u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg ($p<0,001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowo pacjenci otrzymujący mepolizumab uzyskali 50% zmniejszenie rocznego wskaźnika nawrotów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: odpowiednio 1,14 w porównaniu do 2,27.

Zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów

Pacjenci leczeni mepolizumabem mieli znacznie niższe średnie dobowe dawki OCS w tygodniach od 48. do 52. w porównaniu do osób, które otrzymywały placebo. W tygodniach od 48. do 52., 59% i 44% pacjentów leczonych mepolizumabem osiągnęło średnią dobową dawkę OCS odpowiednio $\leq 7,5$ mg i ≤ 4 mg w porównaniu do 33% i 7% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W grupie otrzymującej mepolizumab 18% pacjentów było w stanie całkowicie odstawić OCS poprzez stopniowe zmniejszanie dawki w porównaniu do 3% w grupie otrzymującej placebo.

Kwestionariusz Kontroli Astmy – 6 (ang. Asthma Control Questionnaire – 6, ACQ-6)

U pacjentów leczonych mepolizumabem stwierdzono znaczną poprawę średniego wyniku ACQ 6 w tygodniach od 49. do 52. w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo.

Zespół hipereozynofilowy (HES)

Badanie 200622 było 32-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniem z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano 108 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z HES. Pacjenci otrzymywali podskórnie mepolizumab w dawce 300 mg lub placebo raz na 4 tygodnie jednocześnie kontynuując leczenie HES. W badaniu 200622 leczenie HES obejmowało, ale nie było ograniczone do OCS, leczenia immunosupresyjnego, cytotoksycznego lub innego leczenia objawowego związanego z HES, takiego jak terapia omeprazolem.

U pacjentów włączanych do badania w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpiły co najmniej dwa zaostrzenia HES i liczba eozynofili we krwi w badaniu przesiewowym była ≥ 1000 komórek/ μ l. Pacjenci, z dodatnim wynikiem na obecność kinazy FIP1L1-PDGFR α , zostali wykluczeni z badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania 200622 był odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES podczas 32-tygodniowego okresu leczenia. Zaostrzenie HES było określane jako pogorszenie klinicznych oznak i objawów HES wymagających zwiększenia dawki OCS lub zwiększenia dawek/dodania leków cytotoksycznych, lub immunosupresyjnych w leczeniu HES, lub otrzymania zaślepionego czynnego OCS z powodu zwiększenia liczby eozynofili we krwi (≥ 2 razy).

W analizie początkowej porównywano pacjentów w grupach otrzymujących mepolizumab i placebo, u których wystąpiło zaostrzenie HES lub wycofanych z badania. W ciągu 32-tygodniowego okresu leczenia, u 50% pacjentów leczonych mepolizumabem w dawce 300 mg, wystąpiło zaostrzenie HES lub wykluczenie z badania, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; odpowiednio 28% w porównaniu do 56% (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (patrz tabela 9).

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas do pierwszego zaostrzenia HES, odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES od tygodnia 20. do tygodnia 32., częstość zaostrzeń HES i zmiana ciężkości zmęczenia od wartości początkowej. Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe były statystycznie istotne i potwierdzały znaczenie wyników uzyskanych dla pierwszorzędowego punktu końcowego (patrz wykres 2 i tabela 10).

Tabela 9: Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego/analizy w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. *intent-to-treat – ITT*) (badanie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES		
Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem HES lub wycofani z badania (%)	15 (28)	30 (56)
Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pacjenci bez zaostrzeń HES wycofani z badania (%)	1 (2)	2 (4)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Iloraz szans (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
Wartość p w CMH	0,002	

CMH = test Cochрана-Mantela-Haenszela

Czas do pierwszego zaostrzenia

U pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg, wystąpiło istotne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia HES w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES w okresie leczenia było 66% mniejsze dla pacjentów leczonych produktem Nucala w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka: 0,34; 95% CI 0,18; 0,67; p=0,002).

Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego zaostrzenia HES

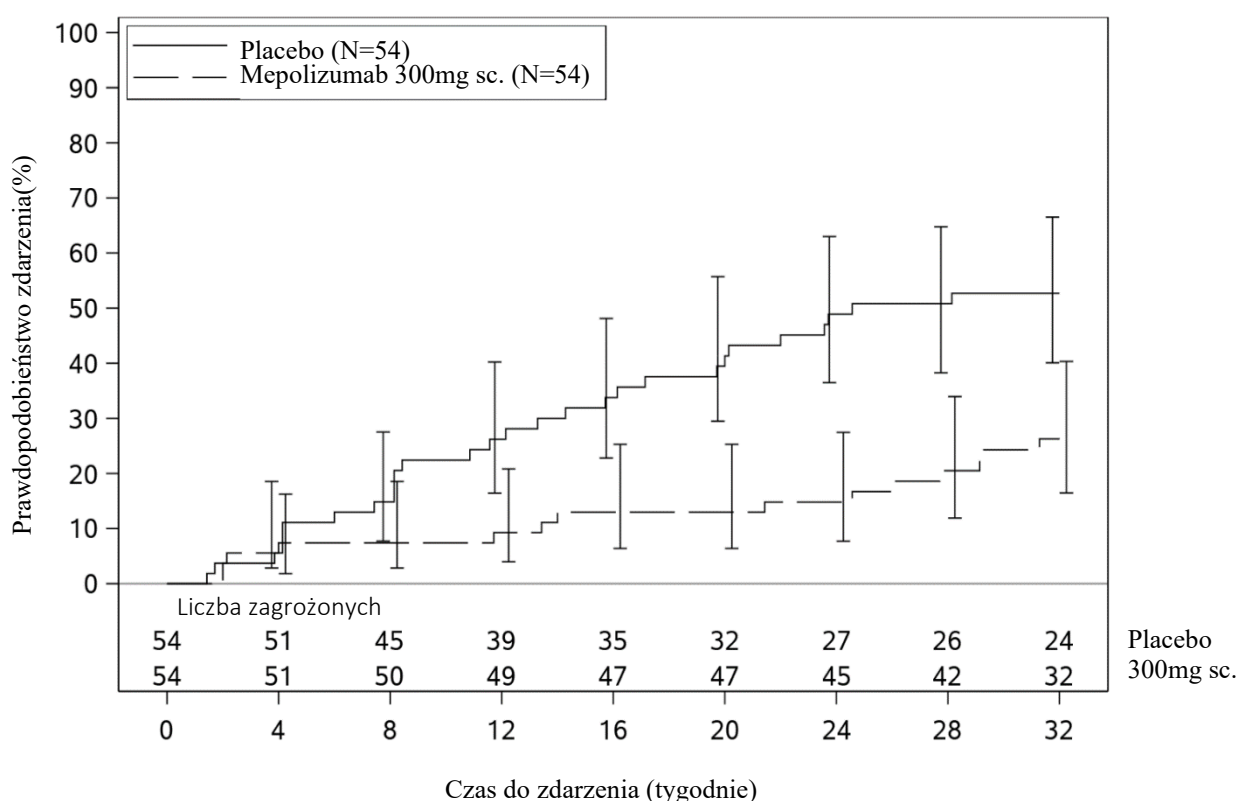


Tabela 10: Wyniki innych drugorzędowych punktów końcowych w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. *intent-to-treat – ITT*) (badanie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Zaostrzenia HES w okresie od tygodnia 20. i do tygodnia 32. włącznie		
Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem HES lub wycofani z badania (%)	9 (17)	19 (35)
Iloraz szans (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
Wartość p w CMH	0,02	
Częstość zaostrzeń HES		
Szacowana średnia roczna częstość	0.50	1.46

Współczynnik częstości (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
Wartość p w teście sumy rang Wilcoxa	0,002	
Zmiana ciężkości zmęczenia od wartości początkowej na podstawie punktu 3. Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (ang. Brief Fatigue Inventory, BFI) (najgorszy poziom zmęczenia w czasie ostatnich 24 godzin) w tygodniu 32^b.		
Mediana zmiany w punkcie 3. BFI	-0,66	0,32
Porównanie (mepolizumabu z placebo) wartości p w teście sumy rang Wilcoxa	0,036	

^a Iloraz szans <1 wskazuje na przewagę mepolizumabu.

^b Pacjenci z brakującymi danymi uwzględnieni z najgorszą zaobserwowaną wartością.

Punkt 3. skali BFI: 0 = brak zmęczenia do 10 = najgorszy możliwy do wyobrażenia poziom zmęczenia

CMH = test Cochrańa-Mantela-Haenszela

Otwarte rozszerzenie badania (ang. open-label extension, OLE)

Badanie 205203 było 20-tygodniowym, otwartym rozszerzeniem badania 200622. Terapię HES można było dostosować do lokalnych standardów opieki, przy jednoczesnym utrzymaniu leczenia mepolizumabem w dawce 300 mg rozpoczynającym się od tygodnia 4. W tym badaniu wpływ leczenia mepolizumabem na zmniejszenie liczby zaostrzeń HES, zgłoszonych w badaniu 200622, był utrzymany u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie mepolizumabem w badaniu 205203, w którym u 94% (47/50) pacjentów nie wystąpiło zaostrzenie.

Wśród 72 pacjentów wymagających podawania OCS w tygodniach od 0. do 4. trwania OLE, 28% pacjentów osiągnęło średnie dobowe zmniejszenie dawki OCS o $\geq 50\%$ w tygodniach od 16. do 20.

Dzieci i młodzież

Ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa

Do badania MEA115588 oraz podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, badania 200862 włączono 34 pacjentów z grupy młodzieży (od 12 do 17 lat). Spośród tych 34 pacjentów: 12 otrzymywało placebo, 9 otrzymywało mepolizumab w dawce 75 mg dożylnie, a 13 otrzymywało mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie. W łącznej analizie tych badań zaobserwowano 40% zmniejszenie klinicznie istotnych zaostrzeń u młodzieży po leczeniu mepolizumabem w porównaniu do placebo (wskaźnik częstości 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

HES

Do badania 200622 włączonych zostało czterech pacjentów z grupy młodzieży (12-17 lat); jeden pacjent otrzymywał mepolizumab w dawce 300 mg, a 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 32 tygodnie. W trwającym 32 tygodnie badaniu 200622 jeden pacjent leczony mepolizumabem nie miał zaostrzenia HES. Wszyscy 4 pacjenci, którzy ukończyli badanie 200622, kontynuowali udział w 20-tygodniowym badaniu 205203 (otwarte rozszerzenie), w którym u 1 z 4 pacjentów wystąpiło jedno zaostrzenie HES.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podskórnym podawaniu pacjentom z astmą i CRSwNP, farmakokinetyka mepolizumabu była w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 12,5 mg do 250 mg.

Ekspozycja ogólnoustrojowa po podskórnym podaniu mepolizumabu w dawce 300 mg była w przybliżeniu trzy razy większa od wartości uzyskanej po podaniu mepolizumabu w dawce 100 mg. Farmakokinetyka mepolizumabu była spójna u pacjentów z astmą, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES. Po podaniu pojedynczej podskórnej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, ekspozycja ogólnoustrojowa mepolizumabu była porównywalna pomiędzy formułacjami.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z astmą, mepolizumab był wolno wchłaniany z medianą czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynoszącą od 4 do 8 dni.

Po jednokrotnym podaniu podskórnym w brzuch, udo lub ramię zdrowym ochotnikom, całkowita biodostępność mepolizumabu wynosiła odpowiednio 64%, 71% i 75%. U pacjentów z astmą całkowita biodostępność mepolizumabu podawanego podskórnie w ramię wahała się od 74 do 80%. Po podskórnym podaniu powtarzanym co 4 tygodnie, stan stacjonarny był osiągnięty w przybliżeniu z dwukrotną kumulacją.

Dystrybucja

Po jednokrotnym podaniu dożylnym u pacjentów z astmą, średnia objętość dystrybucji mepolizumabu wynosiła od 55 do 85 ml/kg.

Biotransformacja

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne, które są rozmieszczone w całym organizmie i ich występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej.

Wydalanie

Po jednokrotnym podaniu dożylnym pacjentom z astmą, średni ogólnoustrojowy klirens (CL) wynosił od 1,9 do 3,3 ml/dobę/kg, ze średnim okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Po podaniu podskórnym mepolizumabu, średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił od 16 do 22 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowany klirens ogólnoustrojowy mepolizumabu wynosił 3,1 ml/dobę/kg.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), we wszystkich badaniach klinicznych (N=90). Jednak na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie było żadnych oznak wpływu wieku na farmakokinetykę mepolizumabu w przedziale wiekowym od 12 do 82 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mepolizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50 - 80 ml/min. Istnieją ograniczone dane u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę mepolizumabu. Ponieważ mepolizumab jest rozkładany przez rozmieszczone w całym organizmie enzymy proteolityczne, których występowanie nie jest ograniczone tylko

do tkanki wątrobowej, jest mało prawdopodobne, aby zmiany w czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację mepolizumabu.

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa i HES

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży (59 pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, 55 pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową i jeden pacjent z HES). Farmakokinetykę mepolizumabu po podaniu dożylnym oceniano w badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży z eozynofilowym zapaleniem przełyku w wieku od 2 do 17 lat, za pomocą analizy farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży była w dużej mierze przewidywalna na podstawie farmakokinetyki u osób dorosłych, po uwzględnieniu masy ciała. Farmakokinetyka mepolizumabu u młodzieży z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową lub HES biorącej udział w badaniach fazy III była spójna z farmakokinetyką u dorosłych (patrz punkt 4.2).

W otwartym, niekontrolowanym badaniu trwającym 12 tygodni oceniano farmakokinetykę u dzieci po podaniu podskórnym pacjentom w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Farmakokinetyka u dzieci była zasadniczo zgodna z tą obserwowaną u dorosłych i młodzieży po uwzględnieniu masy ciała i biodostępności. Całkowita biodostępność po podaniu podskórnym wydaje się być kompletna w porównaniu z 76% obserwowaną u dorosłych i młodzieży. Narażenie po podaniu podskórnym dawki 40 mg (u dzieci o masie ciała <40 kg) lub 100 mg (u dzieci o masie ciała ≥ 40 kg) było 1,32 i 1,97 razy większe niż obserwowane u dorosłych po dawce 100 mg. Badanie schematu podawania podskórnego dawki 40 mg co 4 tygodnie dzieciom w wieku od 6 do 11 lat i masie ciała w szerokim zakresie 15-70 kg za pomocą modelowania farmakokinetycznego i symulacji przewiduje, że narażenie po zastosowaniu tego schematu dawkowania utrzyma się na średnim poziomie 38% ekspozycji obserwowanej u dorosłych po dawce 100 mg. Ten schemat dawkowania jest uznawany za dopuszczalny ze względu na szeroki indeks terapeutyczny mepolizumabu.

EGPA

Farmakokinetyka mepolizumabu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z EGPA była prognozowana za pomocą modelowania farmakokinetycznego i symulacji oraz oparta na farmakokinetyce w innych chorobach eozynofilowych i oczekuje się, że jest zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u dzieci z ciężką astmą eozynofilową. Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat i masie ciała w szerokim zakresie 15-70 kg pozwala przypuszczać, że ekspozycja utrzyma się na średnim poziomie 26% ekspozycji obserwowanej u dorosłych po zastosowaniu dawki 300 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ mepolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości.

Toksykologia i (lub) farmakologia u zwierząt

Dane niekliniczne opierające się na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp, nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi. Podanie dożylnie i podskórne u małp wiązało się ze zmniejszeniem liczby eozynofili we krwi obwodowej i w płucach, bez żadnych następstw toksykologicznych.

Uważa się, że eozynofile są powiązane z odpowiedzią układu odpornościowego na niektóre zarażenia pasożytnicze. Badania przeprowadzone u myszy z genetycznym niedoborem IL-5 lub eozynofili, lub u których stosowano leczenie przeciw IL-5, nie wykazały zaburzenia zdolności do wyleczenia zarażeń pasożytniczych. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

Płodność

W badaniu dotyczącym płodności i ogólnej toksyczności reprodukcyjnej u myszy, w którym stosowano analogi przeciwciał hamujących IL-5 u myszy, nie zaobserwowano upośledzenia płodności. To badanie nie obejmowało funkcjonalnej oceny potomstwa ani rodzenia się miotu.

Ciąża

U małą mepolizumab nie miał wpływu na ciążę, embrionalny/płodowy lub postnatalny rozwój (w tym na funkcję układu immunologicznego) potomstwa. Oceny dotyczące wewnętrznych lub szkieletowych wad rozwojowych nie zostały przeprowadzone. Dane dotyczące makaków wskazują, że mepolizumab przenikał przez łożysko. Stężenia mepolizumabu były około 1,2 - 2,4 razy większe u młodych niż u matek przez kilka miesięcy po porodzie i nie miało to wpływu na system odpornościowy młodych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu wodorofosforan siedmiowodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Polisorbat 80 (E 433)
Disodu edetynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jeśli to konieczne, wstrzykiwacz i ampulko-strzykawkę(i) można wyjąć z lodówki i przechowywać w nieotwartym opakowaniu do 7 dni w temperaturze pokojowej (do 30°C), chronionym przed światłem. Produkt leczniczy należy wyrzucić, jeśli pozostawał poza lodówką dłużej niż 7 dni.

Produkt leczniczy ze wstrzykiwacza lub z ampulko-strzykawki(ek) należy podać w ciągu 8 godzin od otwarcia opakowania. Produkt leczniczy należy wyrzucić, jeśli nie został podany w ciągu 8 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 ml roztworu w strzykawce ze szkła typu 1 z zamontowaną igłą (stal nierdzewna) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Wielkości opakowań:

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania × 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

Opakowanie zbiorcze zawierające 9 (9 opakowań × 1) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ml roztworu w strzykawce ze szkła typu 1 z zamontowaną igłą (stal nierdzewna) z bierną osłoną igły.

Wielkości opakowań:

1 ampułko-strzykawka

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania × 1) ampułko-strzykawki

Opakowanie zbiorcze zawierające 9 (9 opakowań × 1) ampułko-strzykawkę

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu w strzykawce ze szkła typu 1 z zamontowaną igłą (stal nierdzewna) z bierną osłoną igły.

Wielkości opakowań:

1 ampułko-strzykawka

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania × 1) ampułko-strzykawki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Roztwór musi być przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do bladożółtego do jasnobrązowego. Jeśli roztwór jest mętny, zmienił barwę lub zawiera cząstki, nie wolno go stosować.

Po wyjęciu wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki(ek) z lodówki, należy pozostawić wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę(i) w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem produktu Nucala.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala we wstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce(kach) znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/15/1043/003 1 wstrzykiwacz
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) wstrzykiwacze (opakowanie zbiorcze)
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze)

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/15/1043/005 1 ampułko-strzykawka
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze)
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) ampułko-strzykawek (opakowanie zbiorcze)

Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/15/1043/009 1 ampułko-strzykawka
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 grudnia 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 sierpnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg mepolizumabu. Po rozpuszczeniu, każdy ml roztworu zawiera 100 mg mepolizumabu.

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka 1 ml (po rekonstytucji) zawiera 0,74 mg polisorbatu 80

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biały, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cieężka astma eozynofilowa

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (patrz punkt 5.1).

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Produkt leczniczy Nucala, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Produkt leczniczy Nucala jest wskazany w uzupełniającym leczeniu podtrzymującym niedostatecznie kontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofili we krwi, pomimo stosowania terapii skojarzonej z zastosowaniem wziewnego kortykosteroidu (ang. inhaled corticosteroid, ICS), długo działającego beta2-agonisty (ang. long-acting beta2-agonist, LABA) i długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (ang. long-acting muscarinic antagonist, LAMA) (patrz punkt 5.1).

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome, HES)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwej do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES.

Dawkowanie

Ciężka astma eozynofilowa

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecana dawka mepolizumabu to 40 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia musi być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.

CRSwNP

Dorośli

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Można rozważyć alternatywne terapie u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP.

Początkowa, częściowa odpowiedź u niektórych pacjentów może później poprawić się wraz z kontynuowaniem leczenia powyżej 24 tygodni.

POChP

Dorośli

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia musi być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.

EGPA

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Zalecana dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Dawkowanie mepolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z EGPA było poparte danymi pochodzącymi z modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥ 40 kg

Zalecana dawka mepolizumabu to 200 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała < 40 kg

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia musi być zweryfikowana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poprawy kontroli objawów.

Pacjenci, u których rozwiną się zagrażające życiu objawy EGPA, muszą być także ocenieni pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Nucala nie był badany w tej grupie pacjentów.

HES

Dorośli

Zalecana dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia musi być zweryfikowana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli objawów.

Pacjenci, u których rozwiną się zagrażające życiu objawy HES, muszą być także ocenieni pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Nucala nie był badany w tej grupie pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dane nie są dostępne.

Dzieci w wieku od 6 do 17 lat

Dawkowanie mepolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową określono na podstawie ograniczonych badań dotyczących skuteczności, farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz poparto danymi z modelowania i symulacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

CRSwNP u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

POChP u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Stosowanie mepolizumabu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

EGPA u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dane nie są dostępne.

HES u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych i musi być podawany przez fachowy personel medyczny. Może być podawany w górną część ramienia, udo lub brzuch.

W przypadku zastosowania dawek wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia zaleca się, aby miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm od siebie.

Proszek należy rozpuścić przed podaniem i sporządzony roztwór stosować natychmiast. Instrukcja sporządzania roztworu produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Każda fiolka mepolizumabu powinna być stosowana u jednego pacjenta, a jakiegokolwiek pozostałości należy wyrzucić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaostrzenia astmy lub POChP

Mepolizumabu nie wolno stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy lub POChP.

Podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub związane z POChP. Pacjentów należy poinstruować, aby zasięgnęli porady lekarskiej, jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala objawy astmy lub POChP nasilą się lub nie będą prawidłowo kontrolowane.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, musi ono przebiegać stopniowo i pod kontrolą lekarza.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podawaniem

Po zastosowaniu mepolizumabu występowały ostre i opóźnione, ogólnoustrojowe reakcje, w tym reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie). Reakcje te zazwyczaj występowały w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. zwykle w ciągu kilku dni). Reakcje te mogą wystąpić po raz pierwszy po długim czasie leczenia (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji nadwrażliwości musi być wdrożone odpowiednie leczenie wskazane klinicznie.

Zarażenia pasożytnicze

Eozynofilia może być elementem odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zarażeniami pasożytami jelitowymi, przed rozpoczęciem leczenia, należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia mepolizumabem i nie odpowiadają na leczenie przeciwpasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.

Pacjenci z POChP z małą liczbą eozynofili we krwi

Dane nie uzasadniają stosowania produktu leczniczego Nucala u pacjentów z POChP, z liczbą eozynofili we krwi wynoszącą <150 komórek/ μ l, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy nie udowodniono występowania liczby eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/ μ l.

EGPA zagrażająca czynności narządów lub życiu

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub życiu (patrz punkt 4.2).

HES zagrażający życiu

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z zagrażającymi życiu objawami HES (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbitat 80 (patrz punkt 2), który może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Zarówno enzymy cytochromu P450, pompy błonowe (efflux pump), jak i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w usuwaniu mepolizumabu. Wykazano, że zwiększone stężenia prozapalnych cytokin (na przykład IL-6), za pośrednictwem interakcji z ich pokrewnymi receptorami na hepatocytach, hamują powstawanie enzymów CYP450 i nośników leków, jednak zwiększenie stężenia układowych markerów prozapalnych w ciężkiej opornej na leczenie astmie eozynofilowej jest minimalne i nie ma dowodów, na ekspresję receptora alfa IL-5 na hepatocytach. Dlatego prawdopodobieństwo interakcji z mepolizumabem jest małe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania mepolizumabu u kobiet w okresie ciąży.

Mepolizumab przenika przez barierę łożyskową u małp. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu ludzkiego nie jest znane.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Nucala w okresie ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Nucala u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania mepolizumabu do mleka ludzkiego. Jednakże mepolizumab był wydzielany do mleka małp cynomolgus w stężeniach mniejszych niż 0,5% stężeń wykrytych w osoczu.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Nucala, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia przeciw-IL-5 na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nucala nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężka astma eozynofilowa

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów dorosłych i w wieku młodzieńczym z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (20%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (8%) i ból pleców (6%).

CRSwNP

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z CRSwNP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (18%) i ból pleców (7%).

POChP

W trzech badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z POChP najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (10%), ból pleców (7%) i ból stawów (5%).

EGPA

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z EGPA najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (32%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (15%) i ból pleców (13%). Uogólnione reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4% pacjentów z EGPA.

HES

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z HES najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (13%), zakażenia układu moczowego (9%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (każde 7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań kontrolowanych placebo dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórnie (sc.) w dawce 100 mg (n=263), z trwającego 52 tygodnie, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów z CRSwNP, otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg sc. (n=206), z trzech trwających od 52 do 104 tygodni, kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów z POChP, otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg sc. (n=1043), pacjentów z EGPA, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=68), w trwającym 32 tygodnie, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów z HES, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=54) oraz ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z niezaślepionych, przedłużonych badań klinicznych u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998), leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku). Profil bezpieczeństwa mepolizumabu u pacjentów z HES (n=102), włączonych do 20-tygodniowego otwartego rozszerzenia badania, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów w badaniu głównym kontrolowanym placebo.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie gardła Półpasiec**	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)* Anafilaksja**	Często Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból stawów**	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Często

* W badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej i POChP reakcje ogólnoustrojowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z ogólną częstością porównywalną do placebo. Przykłady zgłoszonych objawów towarzyszących oraz określenie czasu do ich wystąpienia, patrz punkt 4.4.

**Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wystąpienie półpaśca zgłaszano niezbyt często w badaniach dotyczących ciężkiej astmy.

*** Najczęstszymi objawami (związanymi z wystąpieniem) niealergicznych ogólnoustrojowych reakcji związanych z podawaniem leku, zgłaszanymi u pacjentów, biorących udział w badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej i POChP, były: wysypka, zaczerwienienie skóry, ból mięśni i zmęczenie. Objawy te były zgłaszane rzadko i u <1% pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w CRSwNP

W 52-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo ogólnoustrojowe reakcje alergiczne (nadwrażliwości typu I) zgłoszono u 2 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg i nie było zgłoszeń w grupie otrzymującej placebo. Inne reakcje ogólnoustrojowe zgłoszono u 1 pacjenta (<1%) w grupie otrzymującej placebo i nie było zgłoszeń od pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg.

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w POChP

W trwającym od 52 do 104 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne (nadwrażliwość typu I) zgłoszono u 1 pacjenta (<1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg i nie było zgłoszeń w grupie otrzymującej placebo. Inne reakcje ogólnoustrojowe zgłoszono u 4 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg oraz u 4 pacjentów (<1%) w grupie otrzymującej placebo.

W dwóch 52-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4 pacjentów (<1%) w grupach otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg oraz u 3 pacjentów (<1%) w grupach otrzymujących placebo. Ogólnoustrojowe

reakcje niealergiczne zgłosiło 7 pacjentów (1%) w grupach otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg i 10 pacjentów (2%) w grupach placebo.

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w EGPA

W 52-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe (alergiczne i niealergiczne), wynosił 6% w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg i 1% w grupie placebo. Uogólnione reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4% pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg i 1% w grupie placebo. Ogólnoustrojowe reakcje niealergiczne (obrzęk naczynioruchowy) zgłosił 1 pacjent (1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg, nie było zgłoszeń w grupie placebo.

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w HES

W 32-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo 1 pacjent (2%) zgłosił reakcję ogólnoustrojową (inną) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg (wielooogniskowa reakcja skórna) i nie było zgłoszeń od żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo.

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Cieężka astma eozynofilowa

W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu podskórnego wstrzyknięcia mepolizumabu w dawce 100 mg i placebo wynosiła odpowiednio 8% i 3%. Reakcje te nie były ciężkie, łagodne do umiarkowanych i w większości ustępowały w ciągu kilku dni. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały głównie na początku leczenia oraz w ciągu pierwszych 3 wstrzyknięć ze zmniejszającą się ilością doniesień przy kolejnych wstrzyknięciach. Najczęściej zgłaszane objawy obejmowały ból, rumień, obrzęk, świąd i pieczenie.

CRSwNP

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, świąd) wystąpiły u 2% pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu do <1% pacjentów otrzymujących placebo.

POChP

W badaniach kontrolowanych placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 2% pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu do 2% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi objawami były: ból, obrzęk, świąd i rumień.

EGPA

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, obrzęk) występowały z częstością 15% u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg w porównaniu do 13% u pacjentów otrzymujących placebo.

HES

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. pieczenie, świąd) występowały z częstością 7% u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg w porównaniu do 4% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Cieężka astma eozynofilowa

Trzydzieścioro siedmioro pacjentów w wieku młodzieńczym (12-17 lat) zostało włączonych do czterech badań kontrolowanych placebo (25 podawano mepolizumab dożylnie lub podskórnie) trwających od 24 do 52 tygodni. Trzydzieścioro sześciu dzieci (w wieku 6-11 lat) otrzymywało mepolizumab podskórnie przez 12 tygodni w otwartym, badaniu. Po trwającej 8 tygodni przerwie w leczeniu, 30 z tych pacjentów otrzymywało mepolizumab przez dalsze 52 tygodnie. Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Dodatkowo długoterminowe bezpieczeństwo mepolizumabu było ocenione u 9 pacjentów z grupy młodzieży (w wieku 12-17 lat) i 15 pacjentów z grupy dzieci (w wieku 6-11 lat), którzy brali udział w otwartym badaniu kontynuacyjnym (201956). W tym badaniu pacjenci otrzymywali mepolizumab podskórnie przez okres średnio 21,5 miesiąca. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

HES

Czworo pacjentów w wieku młodzieńczym w wieku od 12 do 17 lat zostało włączonych do kontrolowanego placebo badania 200622, w którym 1 pacjent otrzymywał mepolizumab w dawce 300 mg i 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 32 tygodnie. Wszyscy 4 pacjenci kontynuowali udział w 20-tygodniowym otwartym rozszerzeniu badania 205203 (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, u pacjentów z chorobą eozynofilową, po podawaniu dożylnym pojedynczych dawek do 1500 mg, nie wykazano dowodów toksyczności zależnej od dawki.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania mepolizumabu. W razie przedawkowania, jeśli to konieczne, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, kod ATC: R03DX09.

Mechanizm działania

Mepolizumab jest antagonistą IL-5 (IgG1, kappa), który wiąże się z IL-5, hamując w stężeniach nanomolarnych jej aktywność biologiczną przez blokowanie jej wiązania z kompleksem IL-5R alfa na powierzchni komórki. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. U pacjentów, u których choroba jest uwarunkowana zapaleniem typu 2, IL-5 jest istotnym składnikiem procesów prowadzących do patogenezы astmy, CRSwNP, POChP, EGPA i HES. Dodatkowe typy komórek strukturalnych i zapalnych również wykazują ekspresję receptora IL-5R alfa, w tym komórki nabłonkowe, komórki

tuczne, komórki plazmatyczne, bazofile, komórki ILC-2, limfocyty T, komórki mięśni gładkich, neutrofile i fibroblasty. W przebiegu ciężkiej astmy i CRSwNP, hamowanie IL-5 zostało powiązane z poprawą w zakresie przebudowy (remodelling) dróg oddechowych. Jednakże mechanizm działania w tych komórkach oraz w różnych chorobach nie został jednoznacznie ustalony.

Działania farmakodynamiczne

Ciężka astma eozynofilowa

U pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (dorośli/młodzież) po podawaniu podskórnym dawki 100 mg co 4 tygodnie przez 32 tygodnie, wartość średniej geometrycznej liczby eozynofili we krwi zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej z 290 komórek/ μ l do 40 komórek/ μ l w tygodniu 32 (n=182), zmniejszenie o 84% w porównaniu z placebo.

Ten stopień zmniejszenia liczby eozynofili we krwi był utrzymywany u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998) leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku) w przedłużonych, niezaślepienych badaniach.

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, po podawaniu podskórnym dawki 40 mg (u dzieci o masie ciała <40 kg) i 100 mg (u dzieci o masie ciała $\geq$ 40 kg) co 4 tygodnie przez 52 tygodni, wartość średniej geometrycznej liczby eozynofili we krwi zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej odpowiednio z 306 komórek/ μ l (n=16) do 48 komórek/ μ l (n=15) i z 331 do 44 komórek/ μ l (n=10) w tygodniu 52., zmniejszenie od wartości początkowej odpowiednio o 85% i 87%.

U dorosłych, młodzieży i dzieci taką wielkość zmniejszenia zaobserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia.

CRSwNP

U pacjentów z CRSwNP, otrzymujących podskórnym mepolizumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie przez 52 tygodnie, liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 390 komórek/ μ l (n=206) do 60 komórek/ μ l (n=126) w tygodniu 52., co odpowiada średniemu geometrycznemu zmniejszeniu o 83% w porównaniu z placebo. Taką wielkość zmniejszenia zaobserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia i utrzymywała się ona przez cały 52-tygodniowy okres leczenia.

POChP

U pacjentów z POChP, otrzymujących podskórnym mepolizumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie przez 52 (do 104) tygodni, liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 480 komórek/ μ l (n=403) do 60 komórek/ μ l (n=257) w tygodniu 52. (n=257) oraz w tygodniu 104. (n=61), co odpowiada zmniejszeniu o 79% średniej geometrycznej w tygodniu 52. oraz o 80% w tygodniu 104. w porównaniu z placebo. Taką wielkość zmniejszenia zaobserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia.

EGPA

U pacjentów z EGPA, otrzymujących podskórnym mepolizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie przez 52 tygodnie, liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 177 komórek/ μ l (n=68) do 38 komórek/ μ l (n=64) w tygodniu 52. Odnotowano średnie geometryczne zmniejszenie o 83% w porównaniu z placebo i taką wielkość zmniejszenia obserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia.

HES

U pacjentów dorosłych i w wieku młodzieńczym z HES, otrzymujących podskórnym mepolizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie przez 32 tygodnie, zaobserwowano zmniejszenie liczby eozynofili we krwi w ciągu 2 tygodni leczenia. Liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 1460 komórek/ μ l (n=54)

do 70 komórek/ μ l (n=48) w tygodniu 32. i zaobserwowano średnie geometryczne zmniejszenie o 92% w porównaniu z placebo. Taka wielkość zmniejszenia była utrzymana przez kolejne 20 tygodni u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie mepolizumabem w otwartym rozszerzeniu badania.

Immunogenność

Ciężka astma eozynofilowa, CRSwNP, POChP, EGPA i HES

Zgodnie z potencjalnymi właściwościami immunogennymi białek i peptydów, pacjenci mogą wytwarzać przeciwciała przeciwko mepolizumabowi po leczeniu. W badaniach kontrolowanych placebo, 15/260 (6%) dorosłych i młodzieży z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, 6/196 (3%) dorosłych z CRSwNP, którzy byli leczeni dawką mepolizumabu 100 mg podawaną podskórną, 9/381 (2%) dorosłych z POChP, którzy byli leczeni dawką mepolizumabu 100 mg podawaną podskórną oraz 1/68 (<2%) dorosłych pacjentów z EGPA, i 1/53 (2%) dorosłych i młodzieży z HES, którzy byli leczeni dawką 300 mg, podawaną podskórną, miało wykrywalny poziom przeciwciał przeciwko mepolizumabowi po otrzymaniu co najmniej jednej dawki mepolizumabu.

Profil immunogenności mepolizumabu u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998) leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku) lub u pacjentów z HES (n=102) leczonych przez 20 tygodni w przedłużonych, niezaślepienych badaniach, był podobny do obserwowanego w badaniach kontrolowanych placebo. Dane dotyczące immunogenności były zbierane u pacjentów z CRSwNP przez 68 tygodni (n=68), u pacjentów z POChP przez 104 tygodnie (n=127) oraz u pacjentów z EGPA przez 60 tygodni (n=65).

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, leczonych dawką mepolizumabu 40 mg podawaną podskórną (dzieci o masie ciała <40 kg) lub dawką 100 mg podawaną podskórną (dzieci o masie ciała $\geq$ 40 kg), 2/35 (6%) miało wykrywalny poziom przeciwciał przeciwko mepolizumabowi po otrzymaniu co najmniej jednej dawki mepolizumabu w początkowej krótkiej fazie badania. Żadne z dzieci nie miało wykrywalnych przeciwciał przeciw mepolizumabowi w długoterminowej fazie badania.

Przeciwciała neutralizujące wykryto u jednego dorosłego pacjenta z ciężką astmą eozynofilową i nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących u pacjentów z CRSwNP, POChP, EGPA lub HES. Występowanie przeciwciał przeciwko mepolizumabowi nie miało u większości pacjentów dostrzegalnego wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę mepolizumabu i nie było dowodów na istnienie korelacji pomiędzy mianem przeciwciał, a zmianami liczby eozynofili we krwi.

Skuteczność kliniczna

Ciężka astma eozynofilowa

Skuteczność mepolizumabu w leczeniu docelowej grupy pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową była oceniana w 3 randomizowanych, prowadzonych w grupach równoległych, badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, trwających od 24 do 52 tygodni, u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. U pacjentów tych, objawy nie były kontrolowane (w poprzedzających 12 miesiącach wystąpiły co najmniej dwa ciężkie zaostrzenia) przy zastosowaniu dotychczasowego leczenia, w tym co najmniej dużych dawek kortykosteroidów wziewnych (*ang. inhaled corticosteroids*, ICS) oraz dodatkowego leczenia podtrzymującego lub wymagali oni podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowo. Dodatkowe leczenie podtrzymujące obejmowało podawanie długo działających agonistów receptora β_2 (LABA), modyfikatorów leukotrienów, długo działających antagonistów receptora muskarynowego (LAMA), teofiliny i doustnych kortykosteroidów (*ang. oral corticosteroids*, OCS).

Do dwóch badań klinicznych dotyczących zaostrzeń MEA112997 i MEA115588 zakwalifikowano ogółem 1192 pacjentów, 60% stanowiły kobiety, a średnia wieku wynosiła 49 lat (zakres od 12 do 82 lat). Odsetek pacjentów otrzymujących OCS wynosił odpowiednio 31% i 24%. Jako kryterium doboru pacjentów określono występowanie dwóch lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy, wymagających podawania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów, w ciągu ostatnich 12 miesięcy i stwierdzenie zmniejszonej czynności płuc na początku badania (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 <80% u dorosłych i <90% u młodzieży). U pacjentów biorących udział w badaniu średnia liczba

zaostżeń w poprzednim roku wynosiła 3,6 i średni przewidywany przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ wynosił 60%. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie dotychczasowych produktów leczniczych na astmę podczas badań.

Do badania MEA115575 dotyczącego oszczędzającego stosowania doustnych kortykosteroidów ogółem zakwalifikowano 135 pacjentów (55% stanowiły kobiety; średnia wieku wynosiła 50 lat), którzy otrzymywali codziennie OCS (w dawkach od 5 do 35 mg na dobę), duże dawki ICS oraz dodatkowy lek podtrzymujący.

Badanie mające na celu ustalenie zakresu dawki optymalnej MEA112997
(ang. Dose-ranging efficacy MEA112997) (DREAM)

Wyniki trwającego 52 tygodnie, wieloośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego w grupach równoległych, badania klinicznego MEA112997, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 616 pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, wskazują, że mepolizumab znacząco zmniejszał częstość zaostżeń astmy (definiowanych jako pogorszenie astmy wymagające stosowania doustnych / ogólnoustrojowych kortykosteroidów i (lub) hospitalizacji i (lub) wizyt w oddziale pomocy doraźnej) po podaniu dożylnym w dawkach 75 mg, 250 mg lub 750 mg w porównaniu z placebo (patrz tabela 1).

Tabela 1: Częstość występowania klinicznie znaczących zaostżeń w tygodniu 52. w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. intent-to-treat – ITT)

	Mepolizumab podawany dożylnie			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Częstość występowania zaostżeń w okresie roku	1,24	1,46	1,15	2,40
% zmniejszenia	48%	39%	52%	
Współczynnik częstości (95% CI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
Wartość p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Zmniejszenie liczby zaostżeń, badanie MEA115588 (MENSA)

MEA115588 było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, badaniem klinicznym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu w leczeniu wspomagającym u 576 pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową zdefiniowaną jako eozynofilia we krwi obwodowej z liczbą eozynofili większą lub równą 150 komórek/ μ l w momencie rozpoczynania leczenia lub z liczbą eozynofili większą lub równą 300 komórek/ μ l w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Pacjenci otrzymywali mepolizumab w dawce 100 mg podawany podskórnym, mepolizumab w dawce 75 mg podawany dożylnie lub placebo, raz na 4 tygodnie przez 32 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania klinicznie istotnych zaostżeń astmy i istotne statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszenie w obu ramionach badania otrzymujących mepolizumab w porównaniu do placebo. W tabeli 2 przedstawiono wyniki pierwszorzędownego i drugorzędownych punktów końcowych, dotyczące pacjentów otrzymujących podawany podskórnym mepolizumab lub placebo.

Tabela 2: Wyniki pierwszorzędownego i drugorzędownych punktów końcowych w tygodniu 32. w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. intent-to-treat – ITT) (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (podawany podskórnym) N=194	Placebo N=191
--	--	----------------------

Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Częstość występowania klinicznie znaczących zaostrzeń		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,83	1,74
% zmniejszenia	53%	-
Współczynnik częstości (95% CI)	0,47 (0,35; 0,64)	
Wartość p	<0,001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
Częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji / wizyt w oddziale pomocy doraźnej		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,08	0,20
% zmniejszenia	61%	-
Współczynnik częstości (95% CI)	0,39 (0,18; 0,83)	
Wartość p	0,015	
Częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,03	0,10
% zmniejszenia	69%	-
Współczynnik częstości (95% CI)	0,31 (0,11; 0,91)	
Wartość p	0,034	
Wartość FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (ml) w tygodniu 32.		
Wartość początkowa (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	183 (31)	86 (31)
Różnica (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11, 184)	
Wartość p	0,028	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (ang. SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire) w tygodniu 32.		
Wartość początkowa (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Różnica (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
Wartość p	<0,001	

Zmniejszenie częstości zaostrzeń w zależności od liczby eozynofili we krwi na początku badania

Tabela 3 przedstawia wyniki analizy łączonej z dwóch badań dotyczących zaostrzeń (MEA112997 i MEA115588) w zależności liczby eozynofili we krwi na początku badania. Częstość występowania zaostrzeń w grupie placebo zwiększała się, wraz ze wzrostem liczby eozynofili we krwi mierzonej na początku badania. Zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie otrzymującej mepolizumab było większe u pacjentów z większą liczbą eozynofili we krwi.

Tabela 3: Łączna analiza częstości klinicznie istotnych zaostrzeń w zależności od liczby eozynofili we krwi na początku badania u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową

	Mepolizumab 75 mg podawany dożylnie /100 mg podawany podskórnie N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 komórek/μl		
n	123	66
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Współczynnik częstości (95% CI)	0,67 (0,46; 0,98)	---

	Mepolizumab 75 mg podawany dożylnie /100 mg podawany podskórnie N=538	Placebo N=346
150 do <300 komórek/μl		
n	139	86
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Współczynnik częstości (95% CI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 do <500 komórek/μl		
n	109	76
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Współczynnik częstości (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥ 500 komórek/μl		
n	162	116
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Współczynnik częstości (95% CI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Badanie dotyczące zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów MEA115575 (SIRIUS)

W badaniu MEA115575 oceniano wpływ podawanego podskórnie mepolizumabu w dawce 100 mg na zmniejszenie podtrzymujących dawek kortykosteroidów doustnych (OCS), wymaganych do utrzymania kontroli astmy u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Liczba eozynofili we krwi obwodowej na początku badania wynosiła $\geq 150/\mu\text{l}$ lub $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe. Pacjentom podawano mepolizumab lub placebo raz na 4 tygodnie, przez cały okres leczenia. Podczas badania pacjenci kontynuowali stosowanie dotychczasowych produktów leczniczych na astmę, z wyjątkiem OCS, których dawka była zmniejszana co 4 tygodnie w fazie redukcji OCS (tygodnie od 4. do 20.), tak długo, jak kontrola astmy była utrzymywana.

Ogółem zakwalifikowano 135 pacjentów (55% stanowiły kobiety, a średnia wieku wynosiła 50 lat), 48% otrzymywało steroidy doustne przez okres co najmniej 5 lat. Na początku badania średnia dawka stanowiła równowartość około 13 mg prednizonu na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie dawki dobowej OCS (tygodnie od 20. do 24.), przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy według zdefiniowanych kategorii zmniejszenia dawki (patrz tabela 4). Zdefiniowane kategorie określały procentowe zmniejszenie dawki prednizonu w zakresie od 90 do 100%, aż do braku zmniejszenia dawki od końca etapu optymalizacji. Porównanie pomiędzy mepolizumabem i placebo było statystycznie istotne ($p=0,008$).

Tabela 4: Wyniki pierwszorzędownego oraz drugorzędownych punktów końcowych w badaniu MEA115575

	Grupa zakwalifikowana do badania (ang. <i>intent-to-treat – ITT</i>)	
	Mepolizumab 100 mg (podawany podskórnie) N=69	Placebo N=66
Pierwszorzędowny punkt końcowy		
Procentowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów podawanych doustnie (OCS) od wartości początkowej (w tygodniach 20. - 24.)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)

50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Niezmniejszona dawka OCS/brak kontroli astmy/ wycofanie z terapii	25 (36%)	37 (56%)
Iloraz szans (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
Wartość p	0,008	
Drugorzędowe punkty końcowe (w tygodniach 20. - 24.)		
Zmniejszenie dobowej dawki OCS do 0 mg/dawkę	10 (14%)	5 (8%)
Iloraz szans (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
Wartość p	0,414	
Zmniejszenie dobowej dawki OCS do ≤5mg/dobę	37 (54%)	21 (32%)
Iloraz szans (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
Wartość p	0,025	
Mediana % zmniejszenia dobowej dawki OCS od wartości początkowej (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Mediana różnicy (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
Wartość p	0,007	

Niezasłепione, przedłużone badania dotyczące ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) i 201312 (COSMEX).

Długoterminowy profil skuteczności mepolizumabu u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998) leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku) w niezasłепionych, przedłużonych badaniach MEA115666, MEA115661 i 201312 był ogólnie zgodny z 3 badaniami kontrolowanymi placebo.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

Badanie 205687 (SYNAPSE) było 52-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zasłепionym badaniem, kontrolowanym placebo, w którym oceniano 407 pacjentów z CRSwNP w wieku 18 lat i starszych. Pacjenci włączeni do badania musieli uzyskać: punktację objawów niedrożności nosa w wizualnej skali analogowej (*ang. Visual Analogue Scale, VAS*) >5 z maksymalnej liczby 10 punktów, ogólną punktację objawów w skali VAS >7 z maksymalnej liczby 10 punktów i punktację w endoskopowej obustronnej ocenie polipów nosa ≥5 z maksymalnej liczby 8 punktów (z minimalnym wynikiem 2 punktów uzyskanym w każdej pojedynczej jamie nosa). Pacjenci musieli być także poddani co najmniej jednemu zabiegowi operacyjnemu polipów nosa w ciągu ostatnich 10 lat.

Kluczowa charakterystyka początkowa obejmowała całkowitą punktację w endoskopowej ocenie PN, średnia (SD) 5,5 (1,29), punktację niedrożności nosa w skali VAS, średnia (SD) 9,0 (0,83), ogólną punktację objawów w skali VAS, średnia (SD) 9,1 (0,74), punktację utraty węchu w skali VAS, średnia (SD) 9,7 (0,72), całkowity wynik testu zatokowo-nosowego (SNOT-22), średni (SD) 64,1 (18,32). Średnia geometryczna liczba eozynofili wynosiła 390 komórek/μl (95% CI) (360; 420). Ponadto u 27% pacjentów występowała choroba układu oddechowego nasilająca się pod wpływem aspiryny (AERD) i u 48% pacjentów zastosowano w CRSwNP co najmniej jeden cykl leczenia OCS w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Pacjenci otrzymywali podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg lub placebo raz na 4 tygodnie dodatkowo do podstawowego leczenia donosowymi kortykosteroidami.

Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi były zmiana w stosunku do wartości początkowej w całkowitej punktacji w endoskopowej ocenie PN w tygodniu 52. i zmiana

w stosunku do wartości początkowej w średniej punktacji niedrożności nosa w skali VAS w tygodniach od 49. do 52. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszej operacji PN wykonanej w okresie do tygodnia 52. (operacja była określona jako każda procedura obejmująca narzędzia chirurgiczne i skutkująca nacięciem oraz usunięciem tkanki [np. polipektomia] w jamie nosowej). Pacjenci, którzy otrzymywali mepolizumab wykazywali znacznie większą poprawę (zmniejszenie) w całkowitej punktacji endoskopowej oceny PN w tygodniu 52. i punktacji niedrożności nosa w skali VAS w tygodniach od 49. do 52. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, a wszystkie drugorzędowe punkty końcowe były statystycznie istotne na korzyść mepolizumabu (patrz tabela 5 i wykres 1).

Tabela 5: Podsumowanie wyników dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. *intent-to-treat* – ITT))

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg sc. (N=206)
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe		
Całkowita punktacja w ocenie endoskopowej w tygodniu 52.^a		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Mediana zmiany od wartości początkowej	0,0	-1,0
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥1-punktowa poprawa, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punktowa poprawa, n (%)	26 (13)	74 (36)
Punktacja niedrożności nosa w skali VAS (tygodnie od 49. do 52.)^a		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Mediana zmiany od wartości początkowej	-0,82	-4,41
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
>1-punktowa poprawa, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punktowa poprawa, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Czas do pierwszej operacji PN		
Pacjenci poddani operacji	46 (23)	18 (9)
Współczynnik ryzyka (mepolizumab/placebo) (95% CI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
Wartość p ^c		0,003
Inne drugorzędowe punkty końcowe		
Ogólna punktacja w skali VAS (w tygodniach od 49. do 52.)^a		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Mediana zmiany od wartości początkowej	-0,90	-4,48
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥2,5-punktowa poprawa (%) ^f	40	64
Całkowity wynik testu SNOT-22 w tygodniu 52.^{a, g}		
n	198	205
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Mediana zmiany od wartości początkowej	-14,0	-30,0
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w średnich (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥28-punktowa poprawa (%) ^f	32	54

Pacjenci wymagający terapii polipów nosa kortykosteroidami ogólnoustrojowymi do tygodnia 52.		
Liczba pacjentów z ≥ 1 cyklem leczenia	74 (37)	52 (25)
Iloraz szans do placebo (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
Wartość p ^h		0,020
Złożona punktacja w skali VAS – objawy dotyczące nosa (w tygodniach od 49. do 52.)^{a, i}		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Mediana zmiany od wartości początkowej	-0,89	-3,96
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2 -punktowa poprawa (%) ^f	40	66
Punktacja utraty węchu w skali VAS (w tygodniach od 49. do 52.)^a		
Mediana wyniku na początku badania (min, max)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Mediana zmiany od wartości początkowej	0,00	-0,53
Wartość p ^b		<0,001
Różnica w medianach (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3 -punktowa poprawa (%) ^f	19	36

^a Pacjentom, którzy przeszli operację nosa/sinuplastykę przed wizytą, przypisano najgorszy zaobserwowany wynik przed operacją nosa/sinuplastyką. Pacjentom bez operacji nosa/sinuplastyki, którzy wycofali się z badania, przypisano najgorszy zaobserwowany wynik przed wycofaniem z badania.

^b Na podstawie testu sumy rang Wilcozona.

^c Regresja kwantylowa ze zmiennymi towarzyszącymi: grupą badaną, regionem geograficznym, wynikiem początkowym i log(e) początkowej liczby eozynofili we krwi.

^d Trzypunktowa poprawa w niedrożności nosa w skali VAS została zidentyfikowana jako znacząca zmiana u pacjenta dla tej oceny.

^e Oszacowano na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze zmiennymi towarzyszącymi: grupą badaną, regionem geograficznym, początkową całkowitą punktacją w ocenie endoskopowej (odczyt centralny), początkową niedrożnością nosa w skali VAS, log(e) początkowej liczby eozynofili we krwi i liczbą wcześniejszych operacji (1, 2, >2 jako liczba porządkowa).

^f Próg poprawy został zidentyfikowany jako znacząca zmiana u pacjenta dla tej oceny.

^g Poprawa obserwowana we wszystkich 6 domenach objawów i wpływu związanych z CRSwNP.

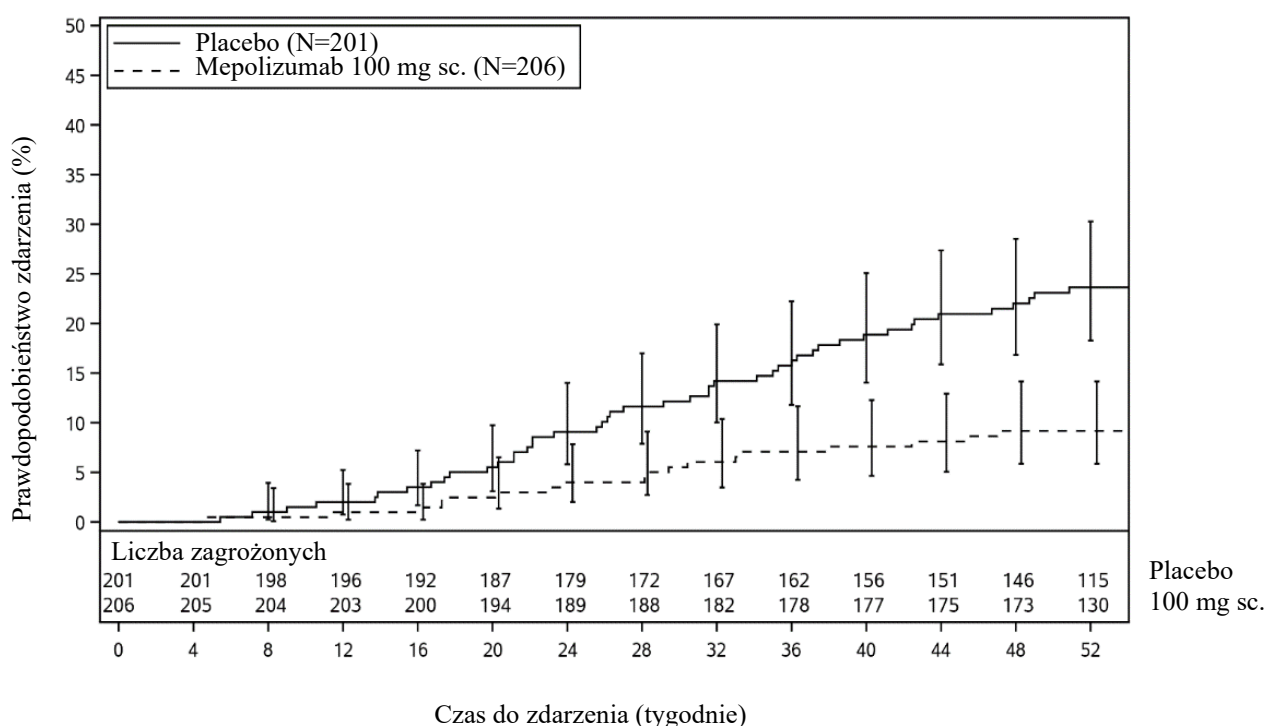
^h Analiza z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej ze zmiennymi towarzyszącymi: grupą badaną, regionem geograficznym, liczbą cykli leczenia PN za pomocą OCS w ciągu ostatnich 12 miesięcy (0, 1, >1 jako liczba porządkowa), początkową całkowitą punktacją w endoskopowej ocenie polipów nosa (odczyt centralny), początkową niedrożnością nosa w skali VAS i log(e) początkowej liczby eozynofili we krwi.

ⁱ Złożona punktacja w skali VAS dotycząca niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, wydzieliny w gardle i utraty węchu.

Czas do pierwszej operacji polipów nosa

W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, prawdopodobieństwo poddania się operacji PN pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab było mniejsze niż u pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Ryzyko operacji w okresie leczenia było znacząco niższe o 57% u pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka: 0,43; 95% CI 0,25; 0,76; p=0,003).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszej operacji polipów nosa



Analiza typu post-hoc odsetka pacjentów po operacji wykazała 61% zmniejszenie prawdopodobieństwa operacji w porównaniu do placebo (OR: 0,39; 95% CI: 0,21; 0,72; $p=0,003$).

Pacjenci z CRSwNP z występującą jednocześnie astmą

U 289 (71%) pacjentów z występującą jednocześnie astmą wstępnie określone analizy wykazały poprawę w zakresie równorzędnych pierwszorzędkowych punktów końcowych zgodną z obserwowaną w całej populacji u pacjentów, którzy otrzymywali mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu z placebo. Dodatkowo u tych pacjentów w 52. tygodniu wystąpiła większa poprawa kontroli astmy, w stosunku do wartości początkowej, mierzona za pomocą Kwestionariusza Kontroli Astmy (ACQ-5) w grupie przyjmujących mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu z grupą placebo (mediana zmiany [Q1, Q3] wynosząca odpowiednio: -0,80 [-2,20; 0,00] i 0,00 [-1,10; 0,20]).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Badanie 208657 (MATINEE)

W trwającym 52 do 104 tygodni randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu (208657, MATINEE) oceniano skuteczność mepolizumabu podawanego (sc. w dawce 100 mg co 4 tygodnie) dodatkowo do standardowego leczenia u 804 dorosłych pacjentów w wieku 40 lat i starszych, z POChP z fenotypem eozynofilowym. Wymagano, aby pacjenci mieli liczbę eozynofili we krwi (ang. blood eosinophil count (BEC)) ≥ 300 komórek/ μ l podczas badania przesiewowego oraz BEC ≥ 150 komórek/ μ l w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci stosowali wziewną terapię potrójną (ICS, długo działający beta-agonista i długo działający antagonist receptoru muskarynowego) przez cały czas trwania badania. Zakwalifikowani do badania pacjenci mieli umiarkowane do bardzo ciężkiego ograniczenie przepływu powietrza (FEV_1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela wynoszące 20-80% wartości należnej), nie mieli astmy w wywiadzie oraz mieli w wywiadzie zaostrzenia (co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie wymagające hospitalizacji lub 2 umiarkowane zaostrzenia wymagające leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami z antybiotykami lub bez antybiotyków) w ciągu ostatnich 12 miesięcy, pomimo regularnego stosowania

wziewnych kortykosteroidów oraz 2 dodatkowych terapii podtrzymujących przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.

Głównym celem badania była ocena skuteczności mepolizumabu w zmniejszaniu rocznej częstości umiarkowanych (zdefiniowanych jako nasilenie objawów POChP wymagające leczenia doustnymi/ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami) lub ciężkich zaostrzeń (zdefiniowanych jako wymagających hospitalizacji lub prowadzących do zgonu). Objawy i jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano za pomocą analizy odpowiedzi w teście oceny POChP (ang. COPD Assessment Test, CAT) (zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku o 2 lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej); analizy odpowiedzi w kwestionariuszu oddechowym Szpitala Świętego Jerzego (ang. St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) (zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku o 4 lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej); oraz analizy odpowiedzi

w kwestionariuszu oceny objawów oddechowych (E-RS: POChP) (zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku o 2 lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej).

Charakterystykę demograficzną i wyjściową pacjentów przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6: Charakterystyka demograficzna i wyjściowa w badaniu MATINEE (populacja mITT)

	(n=804)
Wiek pacjentów, średnia (SD)	66 (8,0)
Kobiety, n (%)	253 (31)
Rasa biała, n (%)	673 (84)
Osoby obecnie palące, n (%)	222 (28)
Średni czas palenia papierosów (paczko-lata), średnia (SD)	43,0 (24,88)
Czas trwania POChP (lata), średnia (SD)	10,0 (6,28)
Wynik mMRC ≥ 2 (zakres 0-4), n (%)	611 (76)
Tylko rozedma płuc ^a , n (%)	252 (31)
Tylko przewlekłe zapalenie oskrzeli ^a , n (%)	338 (42)
Rozedma płuc i przewlekłe zapalenie oskrzeli ^a , n (%)	143 (18)
Umiarkowane ograniczenia przepływu powietrza: $\geq 50\%$ do $<80\%$ należytnej wartości FEV ₁ , n (%)	349 (43)
Ciężkie ograniczenia przepływu powietrza: $\geq 30\%$ do $<50\%$ należytnej wartości FEV ₁ , n (%)	340 (42)
Bardzo ciężkie ograniczenia przepływu powietrza: $<30\%$ należytnej wartości FEV ₁ , n (%)	110 (14)
% należytnej wartości FEV ₁ po podaniu leku rozszerzającym oskrzela, średnia (SD)	48,2 (15,77)
Stosunek FEV ₁ /FVC po podaniu leku rozszerzającym oskrzela, średnia (SD)	0,49 (0,124)
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku, średnia (SD)	2,3 (0,94)
Jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku, n (%)	165 (21)
Wynik CAT, średnia (SD)	19,2 (6,85)
Wynik SGRQ, średnia (SD)	54,6 (17,80)
Wynik E-RS: POChP, średnia(SD)	13,05 (6,790)
Średnia geometryczna liczba eozynofili podczas badania przesiewowego, liczba komórek/ μ l (95% CI)	480 (470, 490)

mITT = zmodyfikowana grupa Intent-to-Treat, SD = odchylenie standardowe, mMRC = zmodyfikowany Medical Research Council, FEV₁ = natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, FVC = natężona pojemność życiowa, CAT = badanie oceny POChP (COPD Assessment Test), SGRQ = kwestionariusz szpitala św. Jerzego (ang. St. George's Respiratory Questionnaire), E-RS: COPD = ocena objawów oddechowych w POChP

^a rodzaj POChP na podstawie oceny badacza. 544 (68%) pacjentów zgłaszało objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli na podstawie SGRQ.

Zaostrzenia

U pacjentów, którzy otrzymali mepolizumab w dawce 100 mg, zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie rocznego wskaźnika częstości występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń oraz

zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w porównaniu z placebo, dodatkowo nastąpiło zmniejszenie rocznego wskaźnika ciężkich zaostrzeń (patrz tabela 7).

Tabela 7: Punkty końcowe dotyczące zaostrzeń POCHP w badaniu MATINEE (populacja mITT)

	Mepolizumab 100 mg sc. n=403	Placebo n=401
Częstość występowania umiarkowanych^a lub ciężkich zaostrzeń^b		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,80	1,01
% zmniejszenia częstości Współczynnik częstości w porównaniu do placebo (95% CI)	21% 0,79 (0,66; 0,94)	
Wartość p	0,011	
Czas do pierwszego umiarkowanego^a lub ciężkiego zaostrzenia^b		
Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia ^c (dni)	419	321
% zmniejszenia ryzyka Współczynnik ryzyka w porównaniu do placebo (95% CI)	23% 0,77 (0,64; 0,93)	
Wartość p	0,009	
Częstość występowania ciężkich^b zaostrzeń^d		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,10	0,15
% zmniejszenia częstości Współczynnik częstości w porównaniu do placebo (95% CI)	34% 0,66 (0,43; 1,01)	

^a Umiarkowane zaostrzenia definiowane jako pogorszenie objawów POChP wymagające leczenia doustnymi/ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami

^b Ciężkie zaostrzenia zdefiniowane jako wymagające hospitalizacji lub prowadzące do zgonu

^c Estymacja Kaplana Meiera

^d Składnik pierwszorzędowego punktu końcowego, bez uwzględnienia wpływu wielokrotności

Czynność płuc

Nie zaobserwowano bezpośredniego wpływu na czynność płuc (FEV₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela) po 52. tygodniach u pacjentów, którzy otrzymali mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie w porównaniu z placebo, ze średnią zmianą względem wartości wyjściowej wynoszącą 30,2 ml dla mepolizumabu i 35,6 ml dla placebo (różnica -5,4 ml; 95% CI: -56,2; 45,4).

Oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia

Wyniki dotyczące objawów i punktów końcowych związanych z jakością życia związaną ze stanem zdrowia (CAT, SGRQ i E-RS: POChP) nie były statystycznie istotne. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali SGRQ (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku o 4 lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową) w 52. tygodniu wynosił 50% dla mepolizumabu 100 mg w porównaniu z 46% dla placebo (iloraz szans 1,17; 95% CI: 0,87; 1,57).

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

MEA115921 było trwającym 52 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniem z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano 136 dorosłych pacjentów z EGPA i nawracającą lub oporną na leczenie chorobą w wywiadzie, którzy otrzymywali stałe leczenie, doustnymi kortykosteroidami (OCS; prednizolon/prednizon w dawce $\geq 7,5$ do ≤ 50 mg/dobę), z lub bez stałego leczenia immunosupresyjnego (z wyłączeniem cyklofosfamidu). Stosowanie innego podstawowego

leczenia w trakcie badania było dozwolone. Pięćdziesiąt trzy procent (n=72) pacjentów jednocześnie otrzymywało także ustalone leczenie immunosupresyjne. Z badania MEA115921 wykluczono pacjentów z EGPA zagrażającym czynności narządów lub życiu. Pacjenci otrzymywali podskórnie mepolizumab w dawce 300 mg lub placebo raz na 4 tygodnie jako dodatek do podstawowego leczenia prednizolonem/prednizonem z lub bez leczenia immunosupresyjnego. Dawkę OCS zmniejszano zgodnie z zaleceniem badacza.

Remisja

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były całkowity osiągnięty czas trwania remisji, zdefiniowany jako suma wyniku punktacji kwestionariusza oceny aktywności zapalenia naczyń Birmingham (ang. Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) = 0 i dawki prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę oraz odsetek pacjentów z remisją zarówno w 36. jak i 48. tygodniu leczenia. BVAS = 0 oznacza brak aktywnego zapalenia naczyń.

Pacjenci otrzymujący mepolizumab w dawce 300 mg osiągnęli znacząco dłuższy czas remisji w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dodatkowo znacząco wyższy odsetek pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg osiągnął remisję zarówno w 36., jak i 48. tygodniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (tabela 8).

W porównaniu z grupą placebo dla obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, korzystne działanie obserwowane po leczeniu mepolizumabem w dawce 300 mg, występowało niezależnie od tego, czy pacjenci oprócz podstawowego leczenia kortykosteroidami otrzymywali dodatkowo leczenie immunosupresyjne.

Stosując definicję remisji przyjętą dla drugorzędowego punktu końcowego, określonej jako suma BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg/dobę, pacjenci otrzymujący mepolizumab w dawce 300 mg osiągnęli także dłuższy czas remisji ($p<0,001$) i większy odsetek pacjentów był w remisji zarówno w 36., jak i 48. tygodniu ($p<0,001$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Tabela 8: Analiza równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych

	Liczba (%) pacjentów	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Długość czasu remisji powyżej 52 tygodni		
0	55 (81)	32 (47)
>0 do <12 tygodni	8 (12)	8 (12)
12 do <24 tygodni	3 (4)	9 (13)
24 do <36 tygodni	0	10 (15)
≥ 36 tygodni	2 (3)	9 (13)
Iloraz szans (mepolizumab/placebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
Wartość p	---	<0,001
Pacjenci w remisji w tygodniu 36. i 48.	2 (3)	22 (32)
Iloraz szans (mepolizumab/placebo)		16,74
95% CI	---	3,6; 77,56
Wartość p	---	<0,001

Iloraz szans >1 wskazuje na przewagę produktu Nucala. Remisja: BVAS=0 i dawka OCS ≤ 4 mg /dzień.

Nawrót choroby

Czas do pierwszego nawrotu choroby był znacznie dłuższy u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg ($p<0,001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowo pacjenci

otrzymujący mepolizumab uzyskali 50% zmniejszenie rocznego wskaźnika nawrotów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: odpowiednio 1,14 w porównaniu do 2,27.

Zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów

Pacjenci leczeni mepolizumabem mieli znacznie niższe średnie dobowe dawki OCS w tygodniach od 48. do 52. w porównaniu do osób, które otrzymywały placebo. W tygodniach od 48. do 52., 59% i 44% pacjentów leczonych mepolizumabem osiągnęło średnią dobową dawkę OCS odpowiednio $\leq 7,5$ mg i ≤ 4 mg w porównaniu do 33% i 7% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W grupie otrzymującej mepolizumab 18% pacjentów było w stanie całkowicie odstawić OCS poprzez stopniowe zmniejszanie dawki w porównaniu do 3% w grupie otrzymującej placebo.

Kwestionariusz Kontroli Astmy – 6 (ang. Asthma Control Questionnaire – 6, ACQ-6)

U pacjentów leczonych mepolizumabem stwierdzono znaczną poprawę średniego wyniku ACQ 6 w tygodniach od 49. do 52. w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo.

Zespół hipereozynofilowy (HES)

Badanie 200622 było 32-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniem z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano 108 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z HES. Pacjenci otrzymywali podskórnie mepolizumab w dawce 300 mg lub placebo raz na 4 tygodnie jednocześnie kontynuując leczenie HES. W badaniu 200622 leczenie HES obejmowało, ale nie było ograniczone do OCS, leczenia immunosupresyjnego, cytotoksycznego lub innego leczenia objawowego związanego z HES, takiego jak terapia omeprazolem.

U pacjentów włączanych do badania w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpiły co najmniej dwa zaostrzenia HES i liczba eozynofili we krwi w badaniu przesiewowym była ≥ 1000 komórek/ μ l. Pacjenci, z dodatnim wynikiem na obecność kinazy FIP1L1-PDGFR α , zostali wykluczeni z badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania 200622 był odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES podczas 32-tygodniowego okresu leczenia. Zaostrzenie HES było określane jako pogorszenie klinicznych oznak i objawów HES wymagających zwiększenia dawki OCS lub zwiększenia dawek/dodania leków cytotoksycznych, lub immunosupresyjnych w leczeniu HES, lub otrzymania zaślepionego czynnego OCS z powodu zwiększenia liczby eozynofili we krwi (≥ 2 razy). W analizie początkowej porównywano pacjentów w grupach otrzymujących mepolizumab i placebo, u których wystąpiło zaostrzenie HES lub wycofanych z badania. W ciągu 32-tygodniowego okresu leczenia, u 50% pacjentów leczonych mepolizumabem w dawce 300 mg, wystąpiło zaostrzenie HES lub wykluczenie z badania, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; odpowiednio 28% w porównaniu do 56% (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (patrz tabela 9). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas do pierwszego zaostrzenia HES, odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES od tygodnia 20. do tygodnia 32., częstość zaostrzeń HES i zmiana ciężkości zmęczenia od wartości początkowej. Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe były statystycznie istotne i potwierdzały znaczenie wyników uzyskanych dla pierwszorzędowego punktu końcowego (patrz wykres 2 i tabela 10).

Tabela 9: Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego/analizy w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. *intent-to-treat – ITT*) (badanie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES		
Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem HES lub wycofani z badania (%)	15 (28)	30 (56)
Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pacjenci bez zaostrzeń HES wycofani z badania (%)	1 (2)	2 (4)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Iloraz szans (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
Wartość p w CMH	0,002	

CMH = test Cochрана-Mantela-Haenszela

Czas do pierwszego zaostrzenia

U pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg, wystąpiło istotne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia HES w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES w okresie leczenia było 66% mniejsze dla pacjentów leczonych produktem Nucala w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka: 0,34; 95 % CI 0,18; 0,67; p=0,002).

Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego zaostrzenia HES

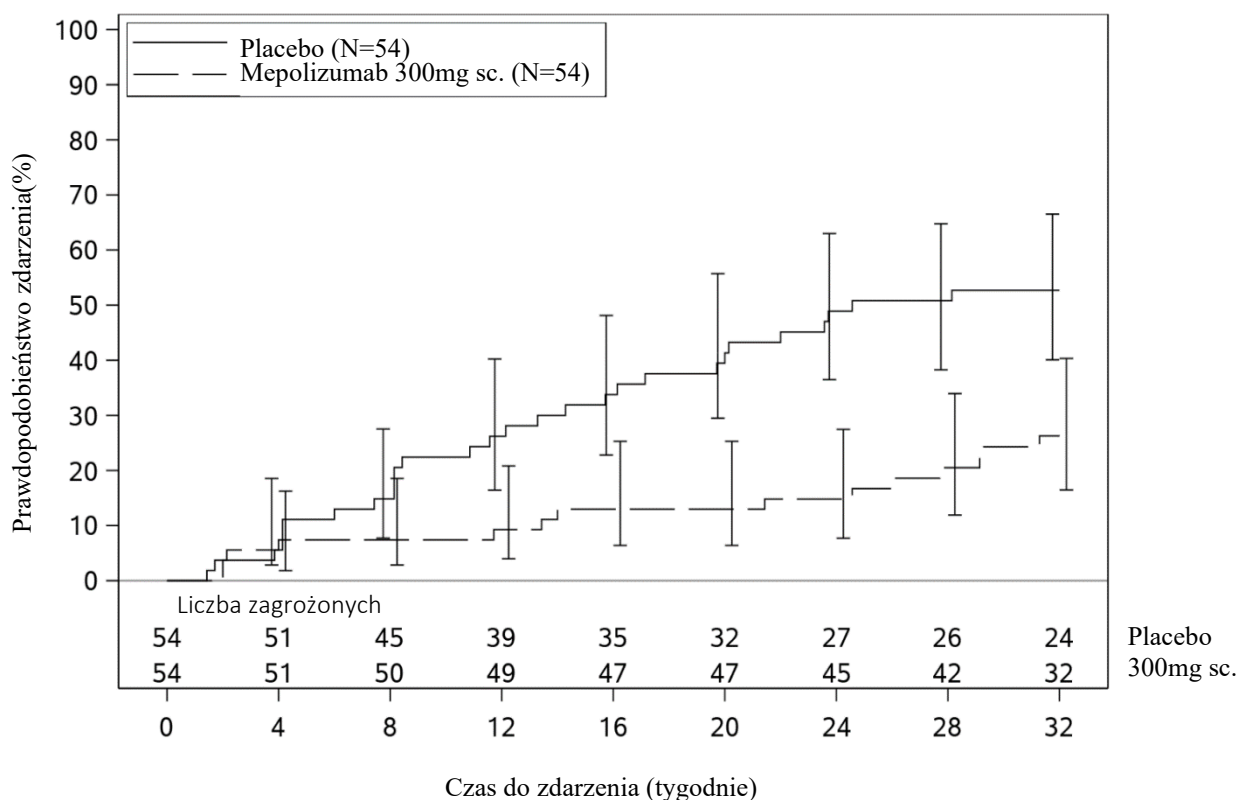


Tabela 10: Wyniki innych drugorzędowych punktów końcowych w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. *intent-to-treat – ITT*) (badanie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N=54	Placebo N=54
Zaostrzenia HES w okresie od tygodnia 20. i do tygodnia 32. włącznie		
Pacjenci z ≥1 zaostrzeniem HES lub wycofani z badania (%)	9 (17)	19 (35)
Iloraz szans (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
Wartość p w CMH	0,02	
Częstość zaostrzeń HES		
Szacowana średnia roczna częstość	0,50	1,46
Współczynnik częstości (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
Wartość p w teście sumy rang Wilcozona	0,002	
Zmiana ciężkości zmęczenia od wartości początkowej na podstawie punktu 3. Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (ang. Brief Fatigue Inventory, BFI) (najgorszy poziom zmęczenia w czasie ostatnich 24 godzin) w tygodniu 32 ^b .		
Mediana zmiany w punkcie 3. BFI	-0,66	0,32
Porównanie (mepolizumabu z placebo) wartości p w teście sumy rang Wilcozona	0,036	

^a Iloraz szans < 1 wskazuje na przewagę mepolizumabu.

^b Pacjenci z brakującymi danymi uwzględnieni z najgorszą zaobserwowaną wartością.

Punkt 3. skali BFI: 0 = brak zmęczenia do 10 = najgorszy możliwy do wyobrażenia poziom zmęczenia

CMH = test Cochрана-Mantela-Haenszela

Otwarte rozszerzenie badania (ang. open-label extension, OLE)

Badanie 205203 było 20-tygodniowym, otwartym rozszerzeniem badania 200622. Terapię HES można było dostosować do lokalnych standardów opieki, przy jednoczesnym utrzymaniu leczenia mepolizumabem w dawce 300 mg rozpoczynającym się od tygodnia 4. W tym badaniu wpływ leczenia mepolizumabem na zmniejszenie liczby zaostrzeń HES, zgłoszonych w badaniu 200622, był utrzymany u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie mepolizumabem w badaniu 205203, w którym u 94% (47/50) pacjentów nie wystąpiło zaostrzenie.

Wśród 72 pacjentów wymagających podawania OCS w tygodniach od 0. do 4. trwania OLE, 28% pacjentów osiągnęło średnie dobowe zmniejszenie dawki OCS o $\geq 50\%$ w tygodniach od 16. do 20.

Dzieci i młodzież

Ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa

Do badania MEA115588 oraz podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, badania 200862 włączono 34 pacjentów z grupy młodzieży (od 12 do 17 lat). Spośród tych 34 pacjentów: 12 otrzymywało placebo, 9 otrzymywało mepolizumab w dawce 75 mg dożylnie, a 13 otrzymywało mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie. W łącznej analizie tych badań zaobserwowano 40% zmniejszenie klinicznie istotnych zaostrzeń u młodzieży po leczeniu mepolizumabem w porównaniu do placebo (wskaźnik częstości 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

HES

Do badania 200622 włączonych zostało czterech pacjentów z grupy młodzieży (12-17 lat); jeden pacjent otrzymywał mepolizumab w dawce 300 mg, a 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 32 tygodnie. W trwającym 32 tygodnie badaniu 200622 jeden pacjent leczony mepolizumabem nie miał zaostrzenia HES. Wszyscy 4 pacjenci, którzy ukończyli badanie 200622, kontynuowali udział w 20-tygodniowym badaniu 205203 (otwarte rozszerzenie), w którym u 1 z 4 pacjentów wystąpiło jedno zaostrzenie HES.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podskórnym podawaniu pacjentom z astmą i CRSwNP, farmakokinetyka mepolizumabu była w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 12,5 mg do 250 mg.

Ekspozycja ogólnoustrojowa po podskórnym podaniu mepolizumabu w dawce 300 mg była w przybliżeniu trzy razy większa od wartości uzyskanej po podaniu mepolizumabu w dawce 100 mg.

Farmakokinetyka mepolizumabu była spójna u pacjentów z astmą, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES. Po podaniu pojedynczej podskórnej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, ekspozycja ogólnoustrojowa mepolizumabu była porównywalna pomiędzy formulacjami.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z astmą, mepolizumab był wolno wchłaniany z medianą czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynoszącą od 4 do 8 dni.

Po jednokrotnym podaniu podskórnym w brzuch, udo lub ramię zdrowym ochotnikom, całkowita biodostępność mepolizumabu wynosiła odpowiednio 64%, 71% i 75%. U pacjentów z astmą całkowita biodostępność mepolizumabu podawanego podskórnie w ramię wahała się od 74 do 80%.

Po podskórnym podaniu powtarzanym co 4 tygodnie, stan stacjonarny był osiągany w przybliżeniu z dwukrotną kumulacją.

Dystrybucja

Po jednokrotnym podaniu dożylnym u pacjentów z astmą, średnia objętość dystrybucji mepolizumabu wynosiła od 55 do 85 ml/kg.

Biotransformacja

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne, które są rozmieszczone w całym organizmie i ich występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej.

Wydalenie

Po jednokrotnym podaniu dożylnym pacjentom z astmą, średni ogólnoustrojowy klirens (CL) wynosił od 1,9 do 3,3 ml/dobę/kg, ze średnim okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Po podaniu podskórnym mepolizumabu, średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił od 16 do 22 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowany klirens ogólnoustrojowy mepolizumabu wynosił 3,1 ml/dobę/kg.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), we wszystkich badaniach klinicznych (N=90). Jednak na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie było żadnych oznak wpływu wieku na farmakokinetykę mepolizumabu w przedziale wiekowym od 12 do 82 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mepolizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50 - 80 ml/min. Istnieją ograniczone dane u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę mepolizumabu. Ponieważ mepolizumab jest rozkładany przez rozmieszczone w całym organizmie enzymy proteolityczne, których występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej, jest mało prawdopodobne, aby zmiany w czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację mepolizumabu.

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa i HES

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży (59 pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, 55 pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową i jeden pacjent z HES). Farmakokinetykę mepolizumabu po podaniu dożylnym oceniano w badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży z eozynofilowym zapaleniem przełyku w wieku od 2 do 17 lat, za pomocą analizy farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży była w dużej mierze przewidywalna na podstawie farmakokinetyki u osób dorosłych, po uwzględnieniu masy ciała. Farmakokinetyka mepolizumabu u młodzieży z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową lub

HES, biorącej udział w badaniach fazy III była spójna z farmakokinetyką u dorosłych (patrz punkt 4.2).

W otwartym, niekontrolowanym badaniu trwającym 12 tygodni oceniano farmakokinetykę u dzieci po podaniu podskórnym pacjentom w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Farmakokinetyka u dzieci była zasadniczo zgodna z tą obserwowaną u dorosłych i młodzieży po uwzględnieniu masy ciała i biodostępności. Całkowita biodostępność po podaniu podskórnym wydaje się być kompletna w porównaniu z 76% obserwowaną u dorosłych i młodzieży. Narażenie po podaniu podskórnym dawki 40 mg (u dzieci o masie ciała <40 kg) lub 100 mg (u dzieci o masie ciała $\geq$ 40 kg) było 1,32 i 1,97 razy większe niż obserwowane u dorosłych po dawce 100 mg. Badanie schematu podawania podskórnego dawki 40 mg co 4 tygodnie dzieciom w wieku od 6 do 11 lat i masie ciała w szerokim zakresie 15-70 kg za pomocą modelowania farmakokinetycznego i symulacji przewiduje, że narażenie po zastosowaniu tego schematu dawkowania utrzyma się na średnim poziomie 38% ekspozycji obserwowanej u dorosłych po dawce 100 mg. Ten schemat dawkowania jest uznawany za dopuszczalny ze względu na szeroki indeks terapeutyczny mepolizumabu.

EGPA

Farmakokinetyka mepolizumabu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z EGPA była prognozowana za pomocą modelowania farmakokinetycznego i symulacji oraz oparta na farmakokinetyce w innych chorobach eozynofilowych i oczekuje się, że jest zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u dzieci z ciężką astmą eozynofilową. Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat i masie ciała w szerokim zakresie 15-70 kg pozwala przypuszczać, że ekspozycja utrzyma się na średnim poziomie 26% ekspozycji obserwowanej u dorosłych po zastosowaniu dawki 300 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ mepolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości.

Toksykologia i (lub) farmakologia u zwierząt

Dane niekliniczne opierające się na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp, nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi. Podanie dożylnie i podskórne u małp wiązało się ze zmniejszeniem liczby eozynofili we krwi obwodowej i w płucach, bez żadnych następstw toksykologicznych.

Uważa się, że eozynofile są powiązane z odpowiedzią układu odpornościowego na niektóre zarażenia pasożytnicze. Badania przeprowadzone u myszy z genetycznym niedoborem IL-5 lub eozynofili, lub u których stosowano leczenie przeciw IL-5, nie wykazały zaburzenia zdolności do wyleczenia zarażeń pasożytniczych. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

Płodność

W badaniu dotyczącym płodności i ogólnej toksyczności reprodukcyjnej u myszy, w którym stosowano analogi przeciwciał hamujących IL-5 u myszy, nie zaobserwowano upośledzenia płodności. To badanie nie obejmowało funkcjonalnej oceny potomstwa ani rodzenia się miotu.

Ciąża

U małp mepolizumab nie miał wpływu na ciążę, embrionalny/płodowy lub postnatalny rozwój (w tym na funkcję układu immunologicznego) potomstwa. Oceny dotyczące wewnętrznych lub szkieletowych wad rozwojowych nie zostały przeprowadzone. Dane dotyczące makaków wskazują, że mepolizumab przenikał przez łożysko. Stężenia mepolizumabu były około 1,2 - 2,4 razy większe u młodych

niż u matek przez kilka miesięcy po porodzie i nie miało to wpływu na system odpornościowy młodych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu wodorofosforan siedmiowodny
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po sporządzeniu roztworu

Wykazano, że produkt leczniczy po sporządzeniu roztworu jest chemicznie i fizycznie stabilny przez 8 godzin w temperaturze poniżej 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób rozpuszczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zastosować natychmiast. Jeśli nie zostanie zastosowany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po sporządzeniu roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 10 ml z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zabezpieczona korkiem z gumy bromobutyłowej i szarym aluminiowym kapslem z plastikowym wieczkiem „flip-cap”, zawierająca 100 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wielkości opakowań:

1 fiołka

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania x1) fiołki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór musi być sporządzany w warunkach aseptycznych.

Instrukcja sporządzenia roztworu z każdej fiołki

1. **Zawartość fiołki rozpuścić w 1,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań**, najlepiej używając strzykawki o objętości od 2 do 3 ml i igły rozmiar 21G. Strumień wody do wstrzykiwań należy skierować pionowo na środek krążka liofilizatu. Podczas rozpuszczania, które powinno być przeprowadzane w temperaturze pokojowej, należy kolistymi ruchami, delikatnie obracać fiołkę przez 10 sekund, co 15 sekund, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

*Uwaga: W trakcie postępowania **nie wolno wstrząsać** sporządzonym roztworem, gdyż może to doprowadzić do powstania piany lub wytrącenia osadu. Zazwyczaj w ciągu 5 minut od dodania jałowej wody do wstrzykiwań, proces przygotowania roztworu jest zakończony, ale może to zająć więcej czasu.*

2. W przypadku stosowania mechanicznego urządzenia (wyrząsarka obrotowa) do sporządzenia roztworu produktu leczniczego Nucala, rozpuszczenie można przeprowadzić przez wirowanie z prędkością 450 obrotów na minutę, nie dłużej niż 10 minut. Alternatywnie, dopuszczalne jest rozpuszczenie przez wirowanie z prędkością 1000 obrotów na minutę, nie dłużej niż 5 minut.
3. Po sporządzeniu roztworu produktu leczniczego Nucala, należy przed zastosowaniem obejrzeć go, czy nie zawiera cząstek stałych i czy jest przejrzysty. Roztwór musi być klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowy, bez widocznych cząstek. Jednak występowanie małych pęcherzyków powietrza jest spodziewane i akceptowalne. Jeżeli w roztworze pozostały cząstki stałe lub jeśli roztwór jest mętny lub mleczny, roztworu nie wolno użyć.
4. Jeśli przygotowany roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, musi być:
 - chroniony przed światłem słonecznym
 - przechowywany w temperaturze poniżej 30°C, nie wolno go zamrażać
 - wyrzucony, jeśli nie został użyty w ciągu 8 godzin od przygotowania.

Sposób podawania dawki 100 mg

1. Do podawania podskórnego należy użyć strzykawki polipropylenowej o objętości 1 ml z jednorazową igłą rozmiaru od 21G do 27G $\times$ 0,5 cala (13 mm).
2. Tuż przed podaniem należy pobrać 1 ml przygotowanego roztworu produktu leczniczego Nucala. Nie wstrząsać sporządzonym roztworem w trakcie postępowania, ponieważ może to prowadzić do powstania piany lub wytrącenia precypitatu.
3. 1 ml roztworu (odpowiadający 100 mg mepolizumabu) należy wstrzyknąć podskórną w ramię, udo lub brzuch.

Jeśli do podania przepisanej dawki potrzebna jest więcej niż jedna fiołka, należy powtórzyć kroki od 1 do 3. Zaleca się, aby poszczególne miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

Sposób podawania dawki 40 mg

1. Do podawania podskórnego należy użyć strzykawki polipropylenowej o objętości 1 ml z jednorazową igłą rozmiaru od 21G do 27G $\times$ 0,5 cala (13 mm).
2. Tuż przed podaniem należy pobrać 0,4 ml przygotowanego roztworu produktu leczniczego Nucala. Nie wstrząsać sporządzonym roztworem w trakcie postępowania, ponieważ może to prowadzić do powstania piany lub wytrącenia precypitatu. Pozostały roztwór wyrzucić.
3. 0,4 ml roztworu (odpowiadający 40 mg mepolizumabu) należy wstrzyknąć podskórną w ramię, udo lub brzuch.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 grudnia 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 sierpnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
USA

Lub

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

Lub

Lonza Biologics
101 International Drive,
Portsmouth NH, 03801
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy 1 ml wstrzykiwacz zawiera 100 mg mepolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

NACISNAĆ TUTAJ, ABY OTWORZYĆ

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1043/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

nucala pen

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE - OPAKOWANIE ZBIORCZE NA WSTRZYKIWACZE
PÓŁAUTOMATYCZNE NAPEŁNIONE (ZAWIERA BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy 1 ml wstrzykiwacz zawiera 100 mg mepolizumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy
jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze
Opakowanie zbiorcze: 9 (9 opakowań po 1) wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Wstrzykiwacz przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

nucala pen

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**PUDEŁKO TEKTUROWE POŚREDNIE - WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY
NAPEŁNIONY OPAKOWANIE ZBIORCZE (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy 1 ml wstrzykiwacz zawiera 100 mg mepolizumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy
jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 wstrzykiwacz. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

NACISNAĆ TUTAJ, ABY OTWORZYĆ

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

nucala pen

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Nucala 100 mg wstrzyknięcie
mepolizumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 100 mg mepolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ampułko-strzykawka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

NACISNAĆ TUTAJ, ABY OTWORZYĆ

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1043/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

nucala 100 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE - OPAKOWANIE ZBIORCZE NA AMPUŁKO-STRZYKAWKI (ZAWIERA BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 100 mg mepolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki

Opakowanie zbiorcze: 9 (9 opakowań po 1) ampułko-strzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 ampułko-strzykawka)
EU/1/15/1043/008 (9 x 1 ampułko-strzykawka)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

nucala 100 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**PUDEŁKO TEKSTUROWE POŚREDNIE - AMPUŁKO-STRZYKAWKA OPAKOWANIE ZBIORCZE (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 100 mg mepolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbit 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ampułko-strzykawka. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

NACISNAĆ TUTAJ, ABY OTWORZYĆ

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

D24 YK11

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

nucala 100 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Nucala 100 mg wstrzyknięcie
mepolizumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 0,4 ml ampułko-strzykawka zawiera 40 mg mepolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorb 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ampułko-strzykawka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

NACISNAĆ TUTAJ, ABY OTWORZYĆ

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1043/009

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

nucala 40 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE - OPAKOWANIE ZBIORCZE NA AMPUŁKO-STRZYKAWKI
(ZAWIERA BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 0,4 ml ampułko-strzykawka zawiera 40 mg mepolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbit 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1043/010

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

nucala 40 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

PUDEŁKO TEKSTUROWE POŚREDNIE - AMPUŁKO-STRZYKAWKA OPAKOWANIE ZBIORCZE (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 0,4 ml ampułko-strzykawka zawiera 40 mg mepolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ampułko-strzykawka. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

NACISNAĆ TUTAJ, ABY OTWORZYĆ

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Czas przechowywania chronionego przed światłem leku poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C, nie może przekraczać 7 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

D24 YK11

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

nucala 40 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Nucala 40 mg wstrzyknięcie
mepolizumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg mepolizumabu (100 mg/ml po rekonstytucji)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny i polisorbat 80 (E 433)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

NACISNĄĆ TUTAJ, ABY OTWORZYĆ

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1043/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE ZBIORCZE (3 OPAKOWANIA × 1 FIOŁKA) (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka zawiera 100 mg mepolizumabu (100 mg/ml po rekonstytucji)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny i polisorbat 80 (E 433)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) fiołki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne po rekonstytucji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1043/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
mepolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg mepolizumabu (100 mg/ml po rekonstytucji)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny i polisorbat 80 (E 433)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 fiolka. Część opakowania zbiorczego; nie może być sprzedawana osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

NACISNĄĆ TUTAJ, ABY OTWORZYĆ

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1043/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
mepolizumab
sc.

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

mepolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nucala i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nucala
3. Jak stosować lek Nucala
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nucala
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Szczegółowa instrukcja stosowania

1. Co to jest lek Nucala i w jakim celu się go stosuje

Lek Nucala zawiera substancję czynną **mepolizumab**, *przeciwciało monoklonalne*, rodzaj białka przeznaczonego do rozpoznawania specyficznej substancji docelowej w organizmie. Jest on stosowany w leczeniu **ciężkiej astmy** i eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, czyli **EGPA** (*ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i powyżej. Jest także stosowany do leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, czyli **CRSwNP** (*ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps*), **POChP** (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) i zespołu hipereozynofilowego, czyli **HES** (*ang. hypereosinophilic syndrome*) u dorosłych.

Mepolizumab, substancja czynna leku Nucala, blokuje białko zwane *interleukiną-5*. Blokując działanie tego białka, Nucala ogranicza wytwarzanie eozynofili w szpiku kostnym i zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i w płucach.

Ciężka astma eozynofilowa

Niektóre osoby z ciężką astmą mają zbyt wiele *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i w płucach. Stan ten nazywany jest *astmą eozynofilową* – rodzaj astmy, który może być leczony lekiem Nucala.

Lek Nucala może zmniejszyć liczbę napadów astmy, jeśli pacjent już stosuje duże dawki leków wziewnych, ale astma nie jest dobrze kontrolowana przez te leki.

Jeśli pacjent przyjmuje leki zwane *doustnymi kortykosteroidami*, lek Nucala może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę potrzebną do kontroli astmy.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

CRSwNP jest stanem, w którym występuje zbyt duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i w tkance wyściełającej nos oraz zatoki. Może to powodować objawy, takie jak zatłoczony nos i utratę węchu czy miękkie, galaretowate narośla (zwane polipami nosa) tworzące się wewnątrz nosa.

Lek Nucala zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i może zmniejszyć rozmiar polipów, łagodzi przekrwienie błony śluzowej nosa i pomaga zapobiegać operacji polipów nosa.

Lek Nucala może również pomóc zmniejszyć zapotrzebowanie na *doustne kortykosteroidy* potrzebne do kontroli objawów.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Niektórzy pacjenci z POChP mają zbyt wiele eozynofili (rodzaj białych krwinek) we krwi i płucach, co powoduje zapalenie i pogrubienie dróg oddechowych. Jest to przewlekła choroba, która stopniowo się nasila. Do objawów należą: duszność, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej oraz odkrztuszanie śluzu. Lek Nucala zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i może ograniczyć zaostrzenia objawów POChP.

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

EGPA jest stanem, w którym występuje zbyt duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i tkankach wraz z zapaleniem naczyń krwionośnych. EGPA najczęściej atakuje płuca oraz zatoki, ale często też inne narządy, takie jak skórę, serce i nerki.

Lek Nucala może kontrolować i opóźniać zaostrzenie objawów EGPA. Ten lek może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę *doustnych kortykosteroidów* potrzebną do kontroli objawów.

Zespół hipereozynofilowy (HES)

Zespół hipereozynofilowy (HES) jest stanem, w którym występuje duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi. Te komórki mogą niszczyć narządy w ciele, szczególnie serce, płuca, nerwy i skórę. Lek Nucala pomaga zmniejszyć objawy i zapobiega zaostrzeniom choroby. Jeśli pacjent przyjmuje leki często nazywane *doustnymi kortykosteroidami*, lek Nucala może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę potrzebną do kontroli objawów/zaostrzeń HES.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nucala

Kiedy nie stosować leku Nucala:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na mepolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że powyższe odnosi się do niego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

Nasilenie objawów astmy lub POChP

U niektórych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub POChP, lub astma lub POChP może się u nich nasilić, w trakcie stosowania leku Nucala.

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli u pacjenta astma lub POChP pozostaje niekontrolowana lub dochodzi do jej nasilenia po rozpoczęciu leczenia lekiem Nucala.

Reakcje alergiczne i reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Leki tego typu (*przeciwciała monoklonalne*) mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne po wstrzyknięciu do organizmu (patrz punkt 4, 'Możliwe działania niepożądane').

Jeśli u pacjenta występowały podobne reakcje po jakimkolwiek wstrzyknięciu lub zastosowaniu jakiegokolwiek leku:

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku Nucala.

Zarażenia pasożytnicze

Lek Nucala może osłabiać odporność na zarażenia spowodowane przez pasożyty. Jeśli u pacjenta już występuje zarażenie pasożytnicze, należy je wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania leku Nucala. Jeśli pacjent mieszka w rejonie, w którym zarażenia te są powszechne lub jeśli podróżuje do takiego rejonu:

➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeżeli pacjent uważa, że którekolwiek z powyższych go dotyczy.

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa

Lek we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci w wieku poniżej 12 lat** do leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej.

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat, należy skontaktować się z lekarzem, który przepisze zalecaną dawkę leku Nucala. Lek Nucala zostanie podany przez pielęgniarkę lub lekarza.

CRSwNP, POChP i HES

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat** do leczenia CRSwNP, POChP lub HES.

EGPA

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci w wieku poniżej 6 lat** do leczenia EGPA.

Lek Nucala a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Inne leki stosowane w astmie, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES

- ✗ Po rozpoczęciu stosowania leku Nucala, **nie należy nagle przerywać stosowania** leków na astmę, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES stosowanych dotychczas. Leki te (zwłaszcza te zwane *doustnymi kortykosteroidami*) muszą być odstawiane stopniowo, pod bezpośrednim nadzorem lekarza i w zależności od odpowiedzi na leczenie lekiem Nucala.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo czy składniki leku Nucala mogą przenikać do mleka kobiecego. **Jeśli pacjentka karmi piersią**, przed rozpoczęciem stosowania leku Nucala **musi poradzić się lekarza prowadzącego**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby możliwe działania niepożądane leku Nucala wpływały na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Nucala zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 0,2 mg polisorbatu na dawkę 100 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Nucala zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Nucala

Lek Nucala jest podawany we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*).

Lekarz lub pielęgniarka zdecyduje, czy pacjent lub jego opiekun może wstrzyknąć lek Nucala. W razie potrzeby przeprowadzą szkolenie, aby pokazać pacjentowi lub jego opiekunowi prawidłowy sposób stosowania leku Nucala.

Dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, lek Nucala musi być podawany przez lekarza, pielęgniarkę lub przeszkolonego opiekuna.

Ciężka astma eozynofilowa

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

CRSwNP

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

POChP

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

EGPA

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 300 mg. 3 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Dzieci o masie ciała 40 kg lub więcej:

Zalecana dawka wynosi 200 mg. 2 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg:

Zalecana dawka wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

Miejsca wstrzyknięć muszą być oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

HES

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 300 mg. 3 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Miejsca wstrzyknięć muszą być oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

Instrukcje dotyczące stosowania wstrzykiwacza znajdują się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nucala

Jeśli pacjent uważa, że wstrzyknął sobie zbyt dużo leku Nucala, **należy skontaktować się z lekarzem** w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Nucala

W przypadku pominięcia zastosowania dawki leku, pacjent lub jego opiekun mogą wstrzyknąć następną dawkę leku Nucala, gdy tylko sobie o tym przypomną. Jeśli pacjent nie zauważył, że pominięto dawkę, do nadejścia czasu na kolejną dawkę, należy wstrzyknąć następną dawkę zgodnie z planem. W razie wątpliwości, co należy zrobić, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Nucala

Nie należy przerywać stosowania leku Nucala, chyba że tak zaleci lekarz. Przerywanie lub zaprzestanie leczenia lekiem Nucala może spowodować nawrót objawów i napadów choroby.

Jeśli objawy nasilą się podczas przyjmowania wstrzyknięć leku Nucala:

➔ **Należy wezwać lekarza.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane wywoływane przez lek Nucala są zwykle łagodne do umiarkowanych, ale czasami mogą być ciężkie.

Reakcje alergiczne

U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne lub reakcje podobne do alergicznych. Reakcje te mogą być częste (mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów**). Występują one zazwyczaj w ciągu kilku minut do kilku godzin po wstrzyknięciu, ale czasem mogą wystąpić nawet kilka dni później.

Mogą to być objawy, takie jak:

- uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, trudności w oddychaniu
- omdlenia, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie (w wyniku obniżenia ciśnienia krwi)
- obrzęk powiek, twarzy, warg, języka lub jamy ustnej
- pokrzywka
- wysypka

➔ **Należy natychmiast szukać pomocy medycznej**, jeśli pacjent uważa, że taka reakcja mogła u niego wystąpić.

Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpiła podobna reakcja po jakimkolwiek wstrzyknięciu lub po jakimkolwiek leku:

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Nucala.**

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo często:

mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- ból głowy

Często:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

- zakażenie w obrębie klatki piersiowej, objawami mogą być kaszel i gorączka (wysoka temperatura)
- zakażenie dróg moczowych (obecność krwi w oddawanym moczu, bolesne i częste oddawanie moczu, gorączka, ból w dolnej części pleców)
- pólpasiec
- ból w nadbrzuszu (ból brzucha lub dyskomfort w górnej części brzucha)
- gorączka (wysoka temperatura)
- wyprysk (swędzące, czerwone wykwity na skórze)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie i pieczenie skóry w pobliżu miejsca wstrzyknięcia)
- ból pleców
- ból stawów
- zapalenie gardła (ból gardła)
- przekrwienie błony śluzowej nosa (uczucie zatkanego nosa)

Rzadko:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów

- ciężkie reakcje alergiczne (*anafilaksja*)

➔ **Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nucala

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po 'EXP'. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz Nucala można wyjąć z lodówki i przechowywać do 7 dni w chronionym przed światłem, nieotwartym opakowaniu w temperaturze pokojowej (do 30°C). Lek należy wyrzucić, jeśli pozostawał poza lodówką dłużej niż 7 dni.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek Nucala**

Substancją czynną leku jest mepolizumab.

Każdy 1 ml wstrzykiwacz zawiera 100 mg mepolizumabu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Nucala i co zawiera opakowanie

Lek Nucala jest dostępny w postaci 1 ml przezroczystego do opalizującego, bezbarwnego do bledożółtego do jasnobrązowego roztworu we wstrzykiwaczu do jednorazowego użycia.

Lek Nucala jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napęczniony lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 3 (3 x 1) lub 9 (9 x 1) wstrzykiwaczy.

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Norge

GlaxoSmithKline AS

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 ehf.
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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
FL.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

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Instrukcja krok po kroku dotycząca użycia wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego

Podawanie raz co cztery tygodnie.

Należy postępować zgodnie z instrukcją stosowania wstrzykiwacza. Nieprzestrzeganie tych instrukcji może mieć wpływ na prawidłowe działanie wstrzykiwacza. Pacjent musi również zostać przeszkolony, jak stosować wstrzykiwacz. Lek Nucala we wstrzykiwaczu przeznaczony jest do wstrzykiwania **tylko pod skórę** (podskórnie).

Jak przechowywać lek Nucala

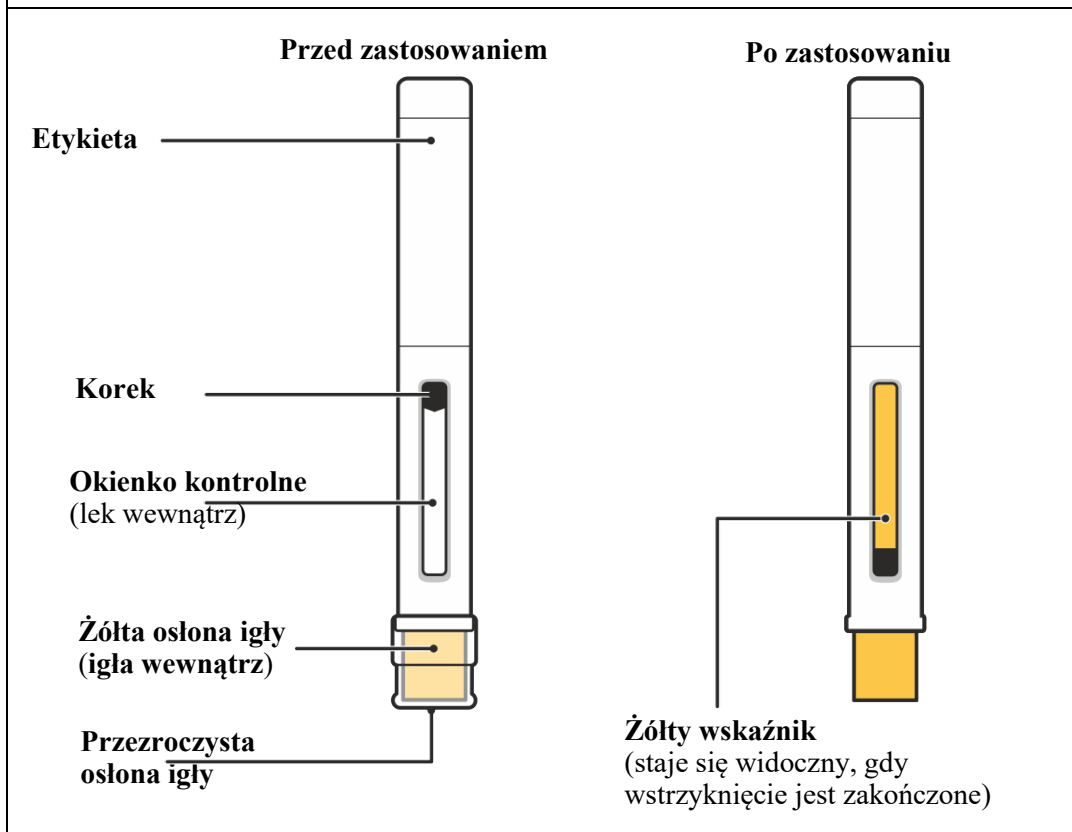
- Przechowywać w lodówce przed użyciem.
- Nie zamrażać.
- Przechowywać wstrzykiwacz w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Jeśli to konieczne, wstrzykiwacz można wyjąć z lodówki i przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej do 30°C, nie dłużej niż 7 dni.
Wstrzykiwacz należy wyrzucić w bezpieczny sposób, jeśli był przechowywany poza lodówką dłużej niż 7 dni.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przed zastosowaniem leku Nucala

Wstrzykiwacz należy użyć tylko raz, a następnie wyrzucić.

- **Nie** przekazywać wstrzykiwacza Nucala innej osobie.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem.
- **Nie** używać wstrzykiwacza po upuszczeniu go na twardą powierzchnię.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli wygląda na uszkodzony.
- **Nie** zdejmować osłonki igły do momentu bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Zapoznanie ze wstrzykiwaczem



Przygotowanie

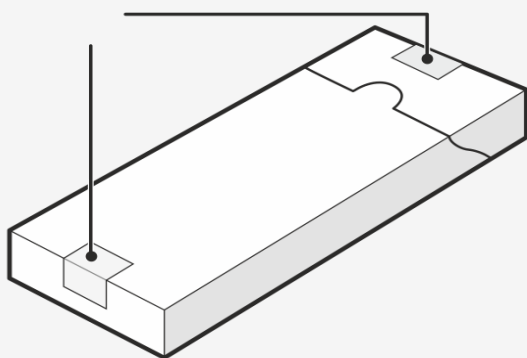
1. Przygotowanie potrzebnych elementów

Należy znaleźć wygodną, dobrze oświetloną i czystą powierzchnię. Upewnić się, że w zasięgu są:

- Wstrzykiwacz Nucale
- Waciki nasączone alkoholem (nie dołączone)
- Podkładka z gazy lub waty (nie dołączona)

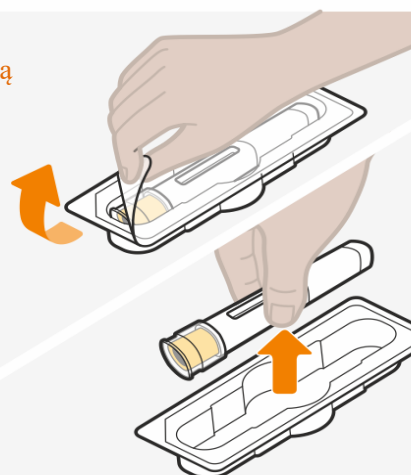
2. Wyjmowanie wstrzykiwacza z opakowania

**Zabezpieczenie przed
naruszeniem**



Należy się upewnić, że **zabezpieczenie** nie zostało naruszone

**Zedrzeć
plastikową
pokrywę**



Wyjąć wstrzykiwacz z pojemnika

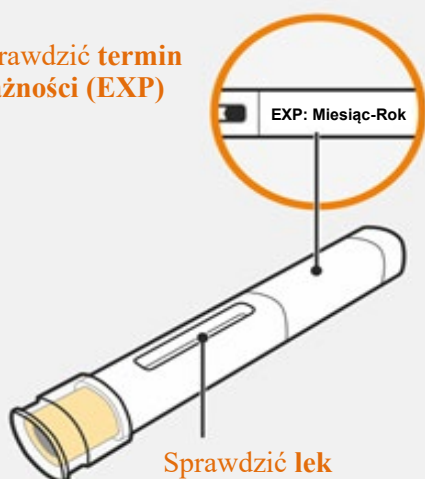
- Wyjąć opakowanie tekturowe z lodówki. Należy się upewnić, że zabezpieczenie nie zostało naruszone.
- Wyjąć pojemnik z opakowania tekturowego.
- Zedrzeć plastikową pokrywę z pojemnika.
- Chwycić wstrzykiwacz pośrodku i ostrożnie wyjąć go z pojemnika.
- Położyć wstrzykiwacz na płaskiej, czystej powierzchni, w temperaturze pokojowej, z dala od bezpośredniego nasłonecznienia i dostępu dzieci.

Nie stosować wstrzykiwacza, jeśli zabezpieczenie opakowania przed dostępem zostało naruszone.

Nie usuwać osłony igły na tym etapie.

3. Sprawdzić i odczekać 30 minut przed użyciem

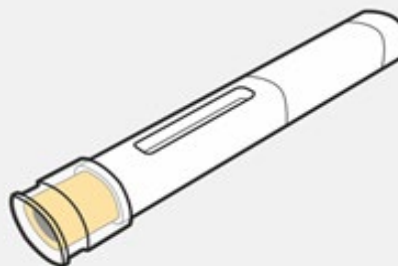
**Sprawdzić termin
ważności (EXP)**



Sprawdzić lek



Odczekać 30 minut



- Sprawdzić termin ważności na etykiecie wstrzykiwacza.
- Sprawdzić w okienku kontrolnym, czy roztwór jest klarowny (wolny od zmętnienia lub cząstek) i bezbarwny do białego do jasnobrązowego.

- Jest normalne, że widać jeden lub więcej pęcherzyków powietrza.
- Odczekać 30 minut (i nie dłużej niż 8 godzin) przed użyciem.

Nie stosować wstrzykiwacza, jeśli upłynął termin ważności.

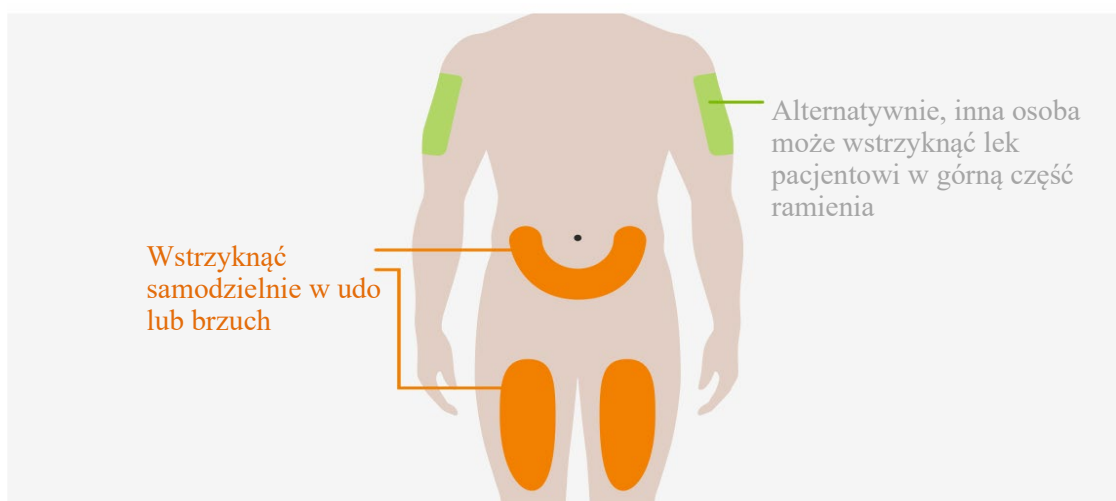
Nie należy ogrzewać wstrzykiwacza w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie ani bezpośrednio w promieniach słońca.

Nie wstrzykiwać roztworu, który jest mętny lub ma zmienioną barwę lub zawiera cząstki.

Nie stosować wstrzykiwacza, jeśli był poza pudełkiem tekturowym dłużej niż 8 godzin.

Nie usuwać osłony igły na tym etapie.

4. Wybranie miejsca wstrzyknięcia

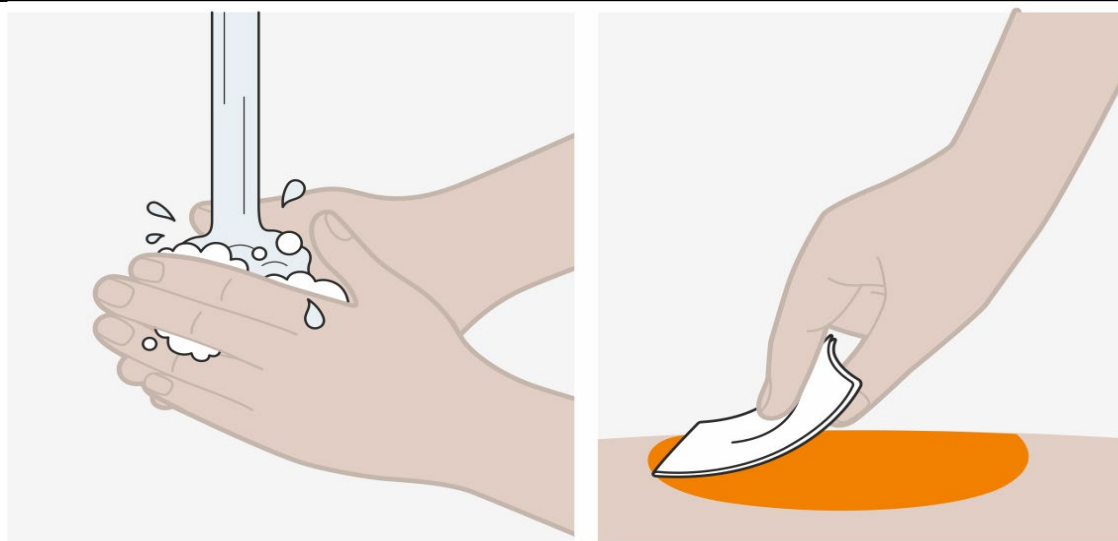


- Pacjent może wstrzyknąć lek Nucala w udo lub brzuch.
- Jeśli inna osoba wstrzykuje lek pacjentowi, może go wstrzyknąć w górną część ramienia.
- Jeśli potrzebne jest wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia w celu uzyskania pełnej dawki, należy zachować odstęp co najmniej 5 cm między miejscami wstrzyknięć.

Nie wstrzykiwać w miejscu, w którym skóra jest zasiniona, tkliwa, zaczerwieniona lub twarda.

Nie wstrzykiwać w odległości mniejszej niż 5 cm od pępka.

5. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia

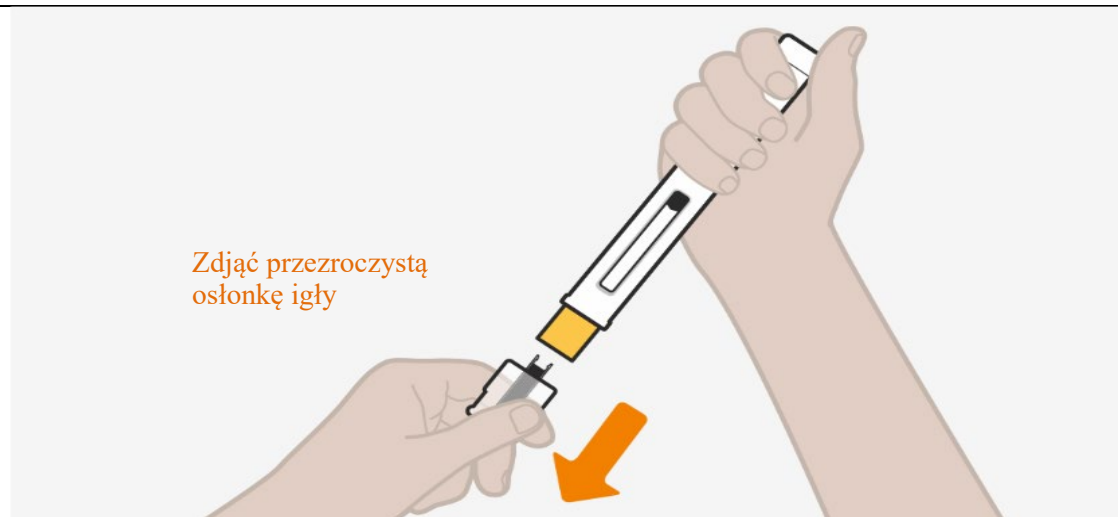


- Umyć ręce wodą z mydłem.
- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia, przecierając skórę wacikiem nasączonym alkoholem i pozwolić skórze wyschnąć na powietrzu.

Nie należy ponownie dotykać miejsca wstrzyknięcia, aż do zakończenia wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie

6. Zdjąć przezroczystą osłonkę igły

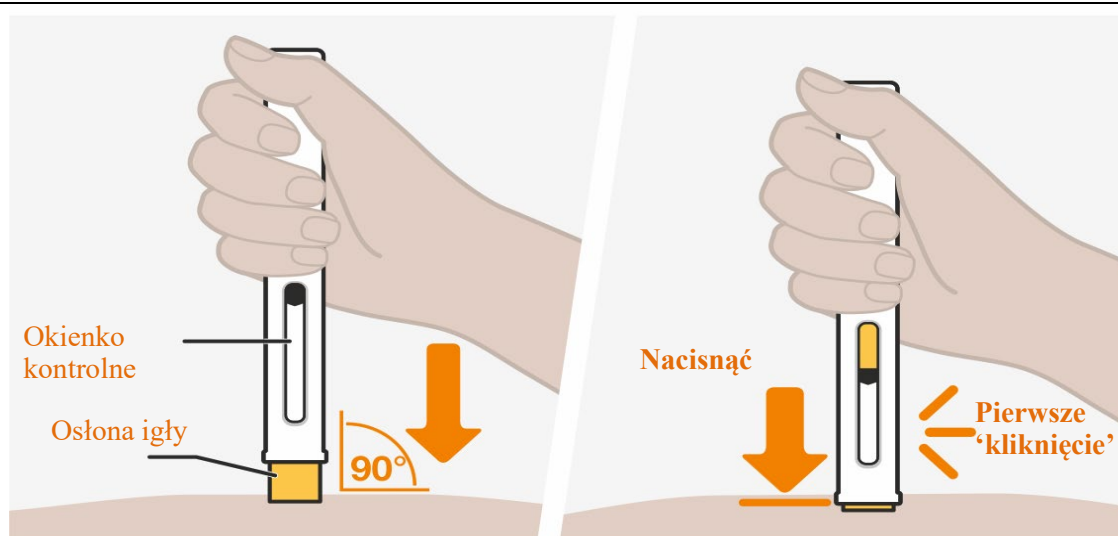


- Zdjąć przezroczystą osłonkę igły ze wstrzykiwacza, mocno ją pociągając.
- Nie martwić się, jeśli na końcu igły pojawi się kropla płynu. To normalne.
- Należy wstrzyknąć lek bezpośrednio po zdjęciu osłonki igły i **zawsze** w ciągu 5 minut.

Nie dotykać żółtej osłony igły palcami. Może to zbyt wcześnie aktywować wstrzykiwacz i spowodować zakłucie się igłą.

Po zdjęciu **nie** zakładać z powrotem osłony igły na wstrzykiwacz, ponieważ może to spowodować przypadkowe rozpoczęcie wstrzyknięcia.

7. Rozpoczęcie wstrzyknięcia



- Trzymać wstrzykiwacz z okienkiem kontrolnym skierowanym w swoją stronę, tak aby było widoczne, a żółta osłona igły skierowana w dół.
- Przyłożyć wstrzykiwacz bezpośrednio w miejscu wstrzyknięcia, z żółtą osłoną igły płasko na powierzchni skóry, jak pokazano na rysunku.
- Aby rozpocząć wstrzyknięcie, docisnąć wstrzykiwacz przytrzymując go przy skórze. Żółta osłona igły wsunie się do wstrzykiwacza.
- Pacjent powinien usłyszeć pierwsze „kliknięcie”, informujące, że rozpoczęło się wstrzykiwanie.
- Żółty wskaźnik przesunie się w dół przez okienko kontrolne w momencie otrzymania dawki.

Nie odsuwać wstrzykiwacza od miejsca wstrzyknięcia na tym etapie, ponieważ może to oznaczać, że pacjent nie otrzyma pełnej dawki leku. Wykonanie wstrzyknięcia może potrwać do 15 sekund.

Nie używać wstrzykiwacza, jeśli żółta osłona igły nie wsunie się do wstrzykiwacza jak opisano. Należy go wyrzucić (patrz krok 9) i zacząć od nowa używając nowego wstrzykiwacza.

8. Przytrzymać wstrzykiwacz w miejscu, aby dokończyć wstrzyknięcie



- Przytrzymać wstrzykiwacz przyłożony, aż do usłyszenia drugiego „kliknięcia”, a korek i żółty wskaźnik przestaną się poruszać i wypełnią okienko kontrolne.
- Przytrzymać wstrzykiwacz na miejscu odliczając do 5, następnie podnieść wstrzykiwacz z dala od skóry.
- Jeśli pacjent **nie** usłyszy drugiego „kliknięcia”:
 - Sprawdzić, czy okienko kontrolne jest wypełnione żółtym wskaźnikiem.
 - Jeśli pacjent nie ma pewności, należy przytrzymać wstrzykiwacz przez kolejne 15 sekund, aby upewnić się, że wstrzyknięcie jest zakończone.

Nie podnosić wstrzykiwacza, dopóki pacjent nie upewni się, że wstrzyknięcie jest zakończone.

- W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka kropla krwi. To normalne. W razie potrzeby ucisnąć przez parę chwil miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem.

Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Usuwanie

9. Usuwanie zużytego wstrzykiwacza

- Usunąć zużyty wstrzykiwacz i osłonkę igły zgodnie z lokalnymi przepisami. W razie potrzeby należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.
- **Zużyte wstrzykiwacze i osłonki igieł należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

mepolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nucala i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nucala
3. Jak stosować lek Nucala
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nucala
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Szczegółowa instrukcja stosowania

1. Co to jest lek Nucala i w jakim celu się go stosuje

Lek Nucala zawiera substancję czynną **mepolizumab**, *przeciwciało monoklonalne*, rodzaj białka przeznaczonego do rozpoznawania specyficznej substancji docelowej w organizmie. Jest on stosowany w leczeniu **ciężkiej astmy** i eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, czyli **EGPA** (*ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i powyżej. Jest także stosowany do leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, czyli **CRSwNP** (*ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps*), **POChP** (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) i zespołu hipereozynofilowego, czyli **HES** (*ang. hypereosinophilic syndrome*) u dorosłych.

Mepolizumab, substancja czynna leku Nucala, blokuje białko zwane *interleukiną-5*. Blokując działanie tego białka, Nucala ogranicza wytwarzanie eozynofili w szpiku kostnym i zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i w płucach.

Ciężka astma eozynofilowa

Niektóre osoby z ciężką astmą mają zbyt wiele *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i w płucach. Stan ten nazywany jest *astmą eozynofilową* – rodzaj astmy, który może być leczony lekiem Nucala.

Lek Nucala może zmniejszyć liczbę napadów astmy, jeśli pacjent już stosuje duże dawki leków wziewnych, ale astma nie jest dobrze kontrolowana przez te leki.

Jeśli pacjent przyjmuje leki zwane *doustnymi kortykosteroidami*, lek Nucala może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę potrzebną do kontroli astmy.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

CRSwNP jest stanem, w którym występuje zbyt duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i w tkance wyściełającej nos oraz zatoki. Może to powodować objawy, takie jak zatłoczony nos i utratę węchu czy miękkie, galaretowate narośla (zwane polipami nosa) tworzące się wewnątrz nosa.

Lek Nucala zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i może zmniejszyć rozmiar polipów, łagodzi przekrwienie błony śluzowej nosa i pomaga zapobiegać operacji polipów nosa.

Lek Nucala może również pomóc zmniejszyć zapotrzebowanie na *doustne kortykosteroidy* potrzebne do kontroli objawów.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Niektórzy pacjenci z POChP mają zbyt wiele eozynofili (rodzaj białych krwinek) we krwi i płucach, co powoduje zapalenie i pogrubienie dróg oddechowych. Jest to przewlekła choroba, która stopniowo się nasila. Do objawów należą: duszność, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej oraz odkrztuszanie śluzu. Lek Nucala zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i może ograniczyć zaostrzenia objawów POChP.

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

EGPA jest stanem, w którym występuje zbyt duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i tkankach wraz z zapaleniem naczyń krwionośnych. EGPA najczęściej atakuje płuca oraz zatoki, ale często też inne narządy, takie jak skórę, serce i nerki.

Lek Nucala może kontrolować i opóźniać zaostrzenie objawów EGPA. Ten lek może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę *doustnych kortykosteroidów* potrzebną do kontroli objawów.

Zespół hipereozynofilowy (HES)

Zespół hipereozynofilowy (HES) jest stanem, w którym występuje duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi. Te komórki mogą niszczyć narządy w ciele, szczególnie serce, płuca, nerwy i skórę. Lek Nucala pomaga zmniejszyć objawy i zapobiega zaostrzeniom choroby. Jeśli pacjent przyjmuje leki często nazywane *doustnymi kortykosteroidami*, lek Nucala może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę potrzebną do kontroli objawów/zaostrzeń HES.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nucala

Kiedy nie stosować leku Nucala

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na mepolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że powyższe odnosi się do niego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

Nasilenie objawów astmy lub POChP

U niektórych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub POChP lub astma lub POChP może się u nich nasilić, w trakcie stosowania leku Nucala.

- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli u pacjenta astma lub POChP pozostaje niekontrolowana lub dochodzi do jej nasilenia po rozpoczęciu leczenia lekiem Nucala.

Reakcje alergiczne i reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Leki tego typu (*przeciwciała monoklonalne*) mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne po wstrzyknięciu do organizmu (patrz punkt 4, 'Możliwe działania niepożądane').

Jeśli u pacjenta występowały podobne reakcje po jakimkolwiek wstrzyknięciu lub zastosowaniu jakiegokolwiek leku:

- ➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Nucala.**

Zarażenia pasożytnicze

Lek Nucala może osłabiać odporność na zarażenia spowodowane przez pasożyty. Jeśli u pacjenta już występuje zarażenie pasożytnicze, należy je wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania leku Nucala. Jeśli pacjent mieszka w rejonie, w którym zarażenia te są powszechne lub jeśli podróżuje do takiego rejonu:

➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeżeli pacjent uważa, że którekolwiek z powyższych go dotyczy.

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa

Lek w ampułko-strzykawce nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci w wieku poniżej 12 lat** do leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej.

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat, należy skontaktować się z lekarzem, który przepisze zalecaną dawkę leku Nucala. Lek Nucala zostanie podany przez pielęgniarkę lub lekarza.

CRSwNP, POChP i HES

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat** do leczenia CRSwNP, POChP lub HES.

EGPA

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci w wieku poniżej 6 lat** do leczenia EGPA.

Lek Nucala a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Inne leki stosowane w astmie, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES

- ✗ Po rozpoczęciu stosowania leku Nucala, **nie należy nagle przerywać stosowania** leków na astmę, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES stosowanych dotychczas. Leki te (zwłaszcza te zwane *doustnymi kortykosteroidami*) muszą być odstawiane stopniowo, pod bezpośrednim nadzorem lekarza, w zależności od odpowiedzi na leczenie lekiem Nucala.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo czy składniki leku Nucala mogą przenikać do mleka kobiecego. **Jeśli pacjentka karmi piersią**, przed rozpoczęciem stosowania leku Nucala **musi poradzić się lekarza prowadzącego**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby możliwe działania niepożądane leku Nucala wpływały na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Nucala zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 0,2 mg polisorbátu na dawkę 100 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Nucala zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Nucala

Lek Nucala jest podawany we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*).

Lekarz lub pielęgniarka zdecyduje, czy pacjent lub jego opiekun może wstrzyknąć lek Nucala. W razie potrzeby przeprowadzą szkolenie, aby pokazać pacjentowi lub jego opiekunowi prawidłowy sposób stosowania leku Nucala.

Dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, lek Nucala musi być podawany przez lekarza, pielęgniarkę lub przeszkolonego opiekuna.

Ciężka astma eozynofilowa

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

CRSwNP

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

POChP

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

EGPA

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 300 mg. 3 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Dzieci o masie ciała 40 kg lub więcej:

Zalecana dawka wynosi 200 mg. 2 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg:

Zalecana dawka wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

Miejsca wstrzyknięć muszą być oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

HES

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 300 mg. 3 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Miejsca wstrzyknięć muszą być oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

Instrukcje dotyczące stosowania ampułko-strzykawki znajdują się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nucala

Jeśli pacjent uważa, że wstrzyknął sobie zbyt dużo leku Nucala, **należy skontaktować się z lekarzem** w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Nucala

W przypadku pominięcia zastosowania dawki leku, pacjent lub jego opiekun mogą wstrzyknąć następną dawkę leku Nucala, gdy tylko sobie o tym przypomną. Jeśli pacjent nie zauważył, że pominięto dawkę, do nadejścia czasu na kolejną dawkę, należy wstrzyknąć następną dawkę zgodnie

z planem. W razie wątpliwości, co należy zrobić, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Nucala

Nie należy przerywać stosowania leku Nucala, chyba że tak zaleci lekarz. Przerywanie lub zaprzestanie leczenia lekiem Nucala może spowodować nawrót objawów i napadów choroby.

Jeśli objawy nasila się podczas przyjmowania wstrzyknięć leku Nucala:

➔ Należy wezwać lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane wywoływane przez lek Nucala są zwykle łagodne do umiarkowanych, ale czasami mogą być ciężkie.

Reakcje alergiczne

U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne lub reakcje podobne do alergicznych. Reakcje te mogą być częste (mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów**). Występują one zazwyczaj w ciągu kilku minut do kilku godzin po wstrzyknięciu, ale czasem mogą wystąpić nawet kilka dni później.

Mogą to być objawy, takie jak:

- uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, trudności w oddychaniu
- omdlenia, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie (w wyniku obniżenia ciśnienia krwi)
- obrzęk powiek, twarzy, warg, języka lub jamy ustnej
- pokrzywka
- wysypka

➔ **Należy natychmiast szukać pomocy medycznej**, jeśli pacjent uważa, że taka reakcja mogła u niego wystąpić.

Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpiła podobna reakcja po jakimkolwiek wstrzyknięciu lub po jakimkolwiek leku:

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku Nucala.

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo często:

mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- ból głowy

Często:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

- zakażenie w obrębie klatki piersiowej, objawami mogą być kaszel i gorączka (wysoka temperatura)
- zakażenie dróg moczowych (obecność krwi w oddawanym moczu, bolesne i częste oddawanie moczu, gorączka, ból w dolnej części pleców)
- półpasiec
- ból w nadbrzuszu (ból brzucha lub dyskomfort w górnej części brzucha)
- gorączka (wysoka temperatura)
- wyprysk (swędzące, czerwone wykwity na skórze)

- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie i pieczenie skóry w pobliżu miejsca wstrzyknięcia)
- ból pleców
- ból stawów
- zapalenie gardła (ból gardła)
- przekrwienie błony śluzowej nosa (uczucie zatkanego nosa)

Rzadko:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów

- ciężkie reakcje alergiczne (*anafilaksja*)

➔ **Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nucala

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po 'EXP'. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawkę Nucala można wyjąć z lodówki i przechowywać do 7 dni w chronionym przed światłem, nieotwartym opakowaniu w temperaturze pokojowej (do 30°C). Lek należy wyrzucić, jeśli pozostawał poza lodówką dłużej niż 7 dni.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nucala

Substancją czynną leku jest mepolizumab.

Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 100 mg mepolizumabu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Nucala i co zawiera opakowanie

Lek Nucala jest dostępny w postaci 1 ml przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do białozółtego do jasnobrązowego roztworu w ampułko-strzykawce do jednorazowego użycia.

Lek Nucala jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawkę lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 3 (3 x 1) lub 9 (9 x 1) ampułko-strzykawek.

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Polska

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

es-ci@gsk.com

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Instrukcja krok po kroku dotycząca użycia ampułko-strzykawki 100 mg

Podawanie raz co cztery tygodnie

Należy postępować zgodnie z instrukcją stosowania ampułko-strzykawki. Nieprzestrzeganie tych instrukcji może mieć wpływ na prawidłowe działanie ampułko-strzykawki. Pacjent musi również zostać przeszkolony jak stosować ampułko-strzykawkę. Lek Nucala w ampułko-strzykawce przeznaczony jest do wstrzykiwania **tylko pod skórę** (podskórnie).

Jak przechowywać lek Nucala

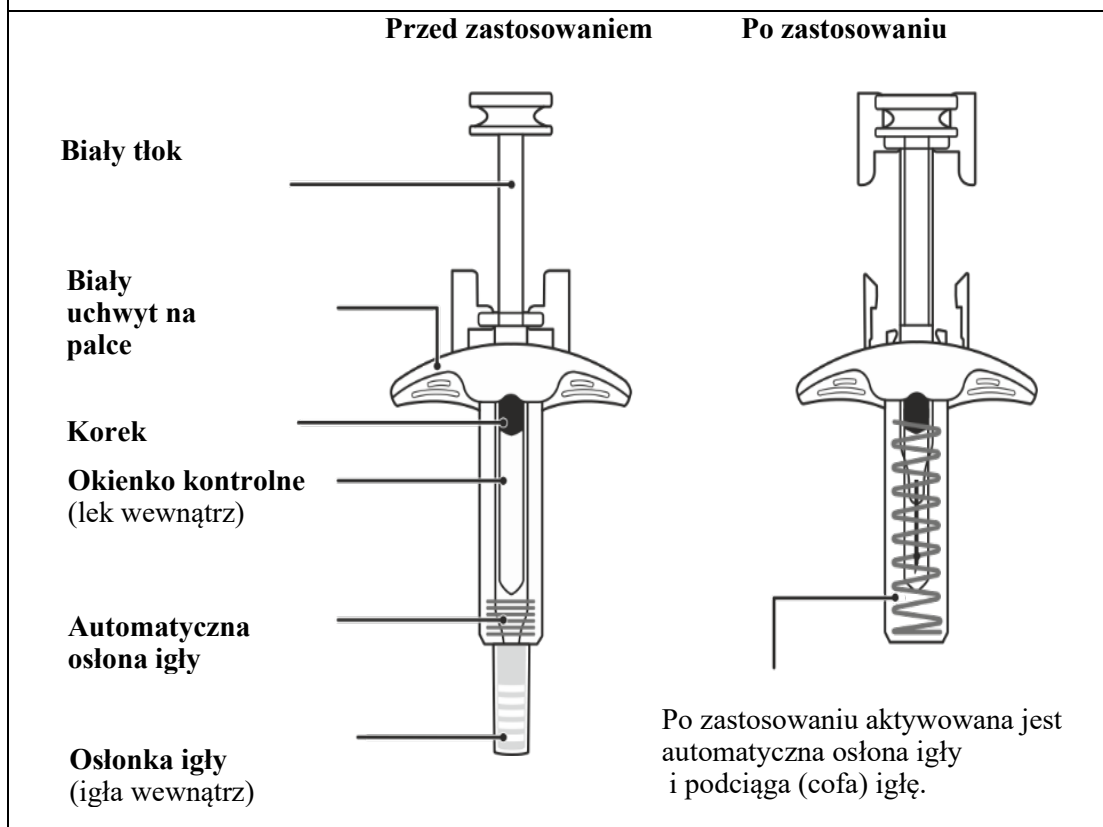
- Przechowywać w lodówce przed użyciem.
- Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułko-strzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Jeśli to konieczne, ampułko-strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej do 30°C, nie dłużej niż 7 dni. Ampułko-strzykawkę należy wyrzucić w bezpieczny sposób, jeśli była przechowywana poza lodówką dłużej niż 7 dni.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przed zastosowaniem leku Nucala

Ampułko-strzykawkę należy użyć tylko raz, a następnie wyrzucić.

- **Nie** przekazywać ampułko-strzykawki Nucala innej osobie.
- **Nie** wstrząsać ampułko-strzykawką.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki po upuszczeniu jej na twardą powierzchnię.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli wygląda na uszkodzoną.
- **Nie** zdejmować osłonki igły do momentu bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Zapoznanie z ampulko-strzykawką



Przygotowanie

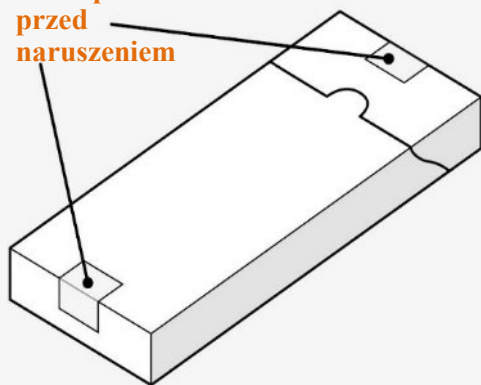
1. Przygotowanie potrzebnych elementów

Należy znaleźć wygodną, dobrze oświetloną i czystą powierzchnię. Upewnić się, że w zasięgu są:

- Ampułko-strzykawka Nucala
- Waciki nasączone alkoholem (brak w zestawie)
- Podkładka z gazy lub waty (nie dołączona)

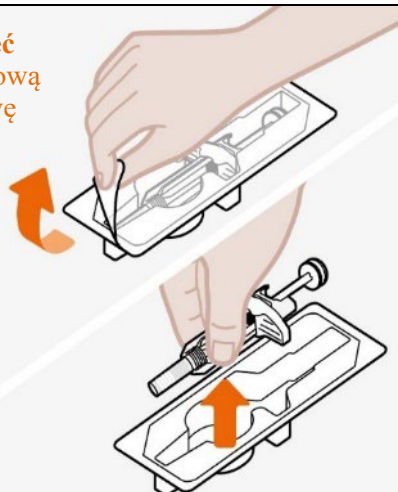
2. Wyjmowanie ampulko-strzykawki

**Zabezpieczenie
przed
naruszeniem**



Należy się upewnić,
że **zabezpieczenie** nie zostało
naruszone

**Zedrzyć
plastikową
pokrywę**



Wyjąć **ampulko-strzykawkę**
z pojemnika

- Wyjąć opakowanie tekturowe z lodówki. Należy się upewnić, że zabezpieczenie nie zostało naruszone.
- Wyjąć pojemnik z opakowania tekturowego.
- Zedrzyć plastikową pokrywę z pojemnika.
- Chwycić ampulko-strzykawkę pośrodku i ostrożnie wyjąć ją z pojemnika.
- Położyć ampulko-strzykawkę na płaskiej, czystej powierzchni, w temperaturze pokojowej, z dala od bezpośredniego nasłonecznienia i dostępu dzieci.

Nie stosować ampulko-strzykawki, jeśli zabezpieczenie opakowania przed dostępem zostało naruszone.

Nie usuwać osłony igły na tym etapie.

3. Sprawdzić i odczekać 30 minut przed użyciem

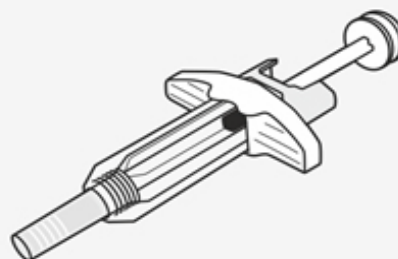


Sprawdzić termin
ważności (EXP)

Sprawdzić **lek**



Odczekać 30 minut



- Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampulko-strzykawki.
- Sprawdzić w okienku kontrolnym, czy roztwór jest klarowny (wolny od zmętnienia lub cząstek) i bezbarwny do bladożółtego do jasnobrązowego.

- Jest normalne, że widać jeden lub więcej pęcherzyków powietrza.
- Odczekać 30 minut (i nie dłużej niż 8 godzin) przed użyciem.

Nie stosować ampułko-strzykawki, jeśli upłynął termin ważności.

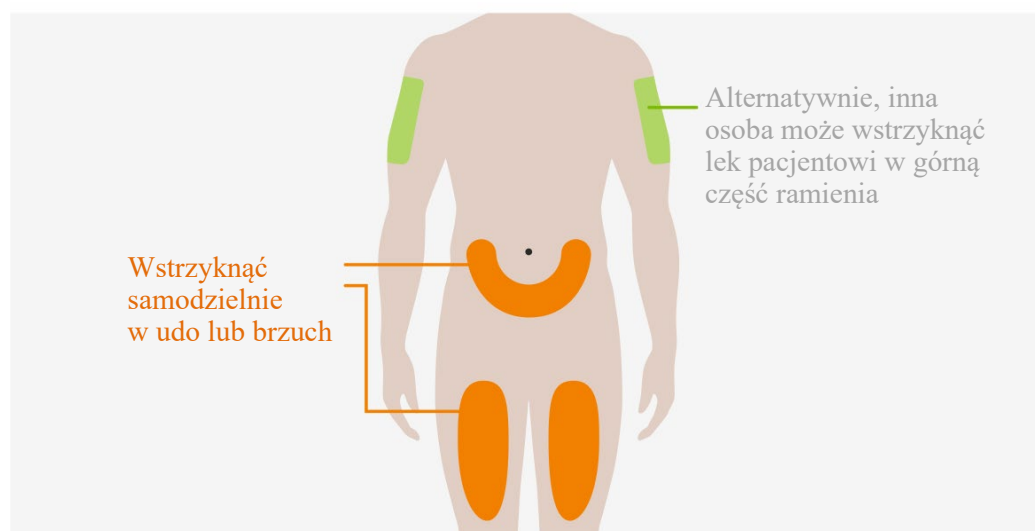
Nie należy ogrzewać ampułko-strzykawki w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie ani bezpośrednio w promieniach słońca.

Nie wstrzykiwać roztworu, który jest mętny lub ma zmienioną barwę lub zawiera cząstki.

Nie stosować ampułko-strzykawki, jeśli była poza pudełkiem tekturowym dłużej niż 8 godzin.

Nie usuwać osłony igły na tym etapie.

4. Wybranie miejsca wstrzyknięcia

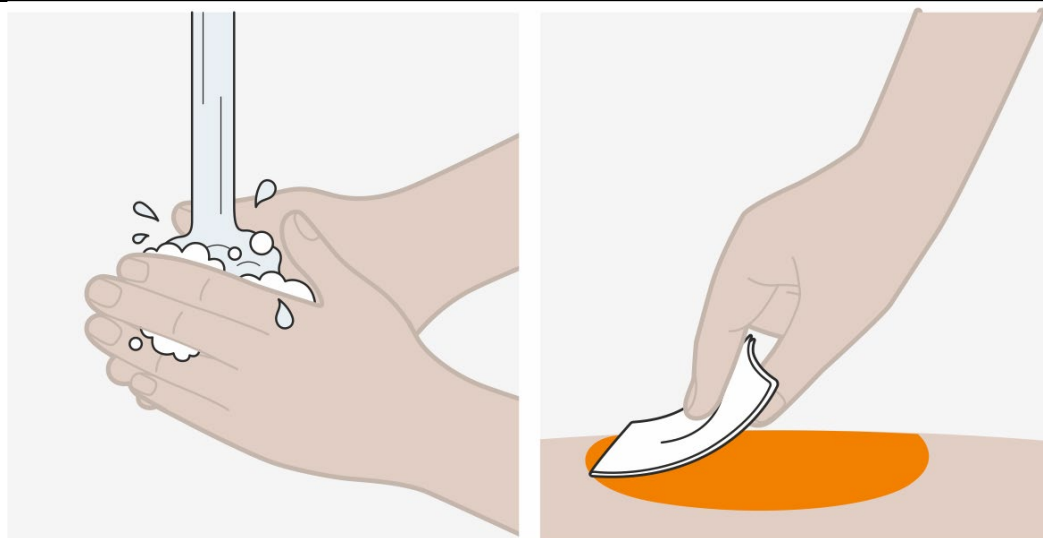


- Pacjent może wstrzyknąć lek Nucala w udo lub brzuch.
- Jeśli inna osoba wstrzykuje lek pacjentowi, może go wstrzyknąć w górną część ramienia.
- Jeśli potrzebne jest wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia w celu uzyskania pełnej dawki, należy zachować odstęp co najmniej 5 cm między miejscami wstrzyknięć.

Nie wstrzykiwać w miejscu, w którym skóra jest zasiniona, tkliwa, zaczerwieniona lub twarda.

Nie wstrzykiwać w odległości mniejszej niż 5 cm od pępka.

5. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia



- Umyć ręce wodą z mydłem.
- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia, przecierając skórę wacikiem nasączonym alkoholem i pozwolić skórze wyschnąć na powietrzu.

Nie należy ponownie dotykać miejsca wstrzyknięcia, aż do zakończenia wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie

6. Zdjąć osłonkę igły



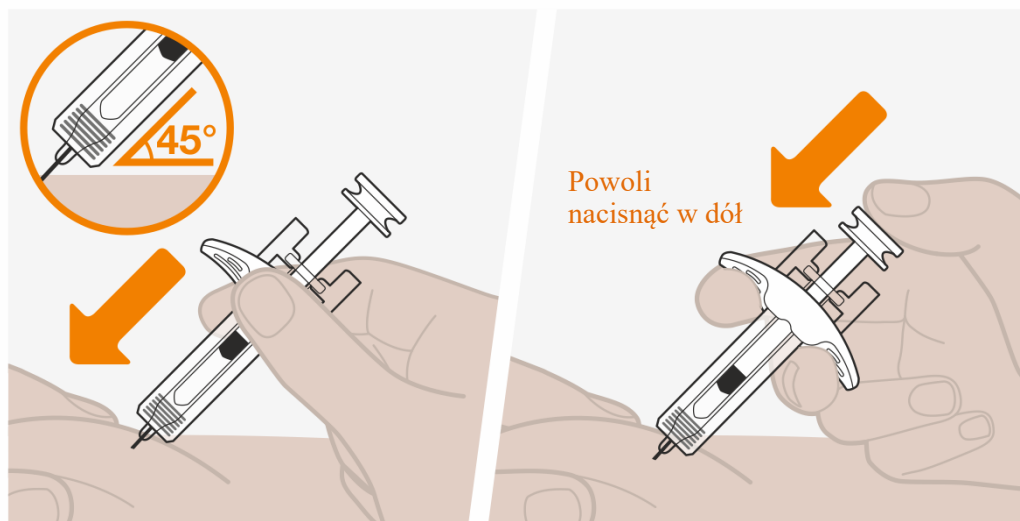
- Zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, pociągając ją, odsunąć rękę z dala od końca igły (jak pokazano). Być może konieczne jest mocne pociągnięcie osłonki igły, aby ją zdjąć.
 - Nie martwić się, jeśli na końcu igły pojawi się kropla płynu. To normalne.
 - Należy wstrzyknąć lek bezpośrednio po zdjęciu osłonki igły i **zawsze** w ciągu 5 minut.
- Nie pozwolić, aby igła dotknęła jakiegokolwiek powierzchni.
- Nie dotykać igły.

Nie dotykać tłoka na tym etapie, ponieważ może to spowodować przypadkowe wypchnięcie płynu z ampułko-strzykawki i pacjent nie otrzyma pełnej dawki.

Nie usuwać pęcherzyków powietrza z ampułko-strzykawki.

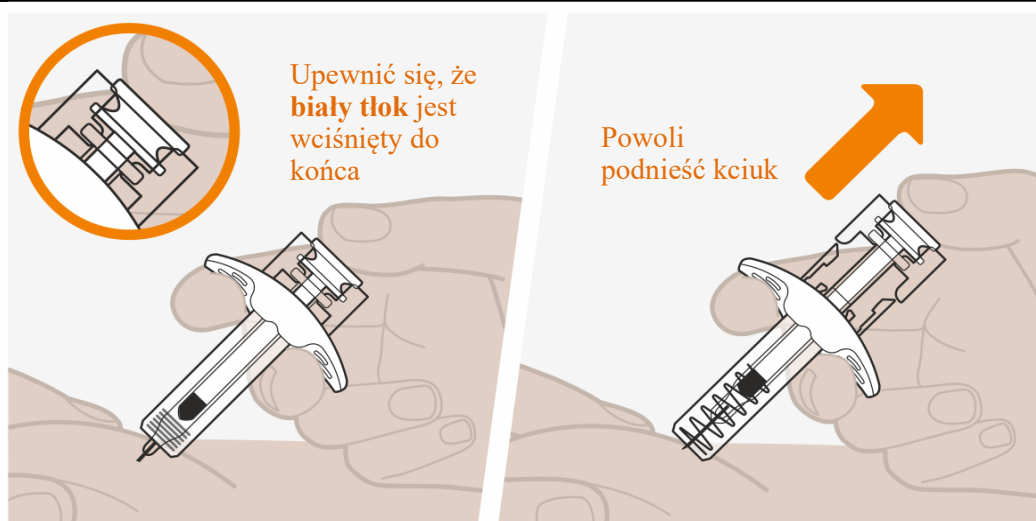
Nie nakładać osłonki igły z powrotem na ampułko-strzykawkę. To może spowodować zakłucie się igłą.

7. Rozpoczęcie wstrzyknięcia



- Użyć wolnej ręki, aby chwycić fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia. Trzymać fałd skóry podczas wstrzykiwania.
- Wprowadzić całą igłę w fałd skóry pod kątem 45°, jak pokazano.
- Przesunąć kciuk na podstawę tłoka i położyć palce na białym uchwycie, jak pokazano.
- Powoli naciskać tłok, aby wstrzyknąć pełną dawkę.

8. Zakończenie wstrzyknięcia



- Upewnić się, że tłok jest wciśnięty do końca, aż korek osiągnie dno strzykawki i cały roztwór został wstrzyknięty.
- Powoli podnieść kciuk do góry. Umożliwi to wysunięcie się tłoka i cofnięcie (uniesienie) igły do korpusu strzykawki.

- Po zakończeniu, puścić fałd skóry.
- W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka kropla krwi. To normalne. W razie potrzeby ucisnąć przez parę chwil miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem.
- **Nie** nakładać osłonki igły z powrotem na ampulko-strzykawkę.
- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Usuwanie

9. Usuwanie zużytej ampulko-strzykawki

- Usunąć zużytą ampulko-strzykawkę i osłonkę igły zgodnie z lokalnymi przepisami. W razie potrzeby należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.
- **Zużyte ampulko-strzykawki i osłonki igieł należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

mepolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nucala i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nucala
3. Jak stosować lek Nucala
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nucala
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Szczegółowa instrukcja stosowania

1. Co to jest lek Nucala i w jakim celu się go stosuje

Lek Nucala zawiera substancję czynną **mepolizumab**, *przeciwciało monoklonalne*, rodzaj białka przeznaczonego do rozpoznawania specyficznej substancji docelowej w organizmie. Jest on stosowany w leczeniu **ciężkiej astmy** u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i powyżej.

Niektóre osoby z ciężką astmą mają zbyt wiele *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i w płucach. Stan ten nazywany jest *astmą eozynofilową* – rodzaj astmy, który może być leczony lekiem Nucala.

Lek Nucala może zmniejszyć liczbę napadów astmy, jeśli pacjent już stosuje duże dawki leków wziewnych, ale astma nie jest dobrze kontrolowana przez te leki.

Jeśli pacjent przyjmuje leki zwane *doustnymi kortykosteroidami*, lek Nucala może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę potrzebną do kontroli astmy.

Mepolizumab, substancja czynna leku Nucala, blokuje białko zwane *interleukiną-5*. Blokując działanie tego białka, Nucala ogranicza wytwarzanie eozynofili w szpiku kostnym i zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i w płucach.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nucala

Kiedy nie stosować leku Nucala

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na mepolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że powyższe odnosi się do niego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

Nasilenie objawów astmy

U niektórych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub astma może się u nich nasilić, w trakcie stosowania leku Nucala.

- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli u pacjenta astma pozostaje niekontrolowana lub dochodzi do jej nasilenia po rozpoczęciu leczenia lekiem Nucala.

Reakcje alergiczne i reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Leki tego typu (*przeciwciała monoklonalne*) mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne po wstrzyknięciu do organizmu (patrz punkt 4, 'Możliwe działania niepożądane').

Jeśli u pacjenta występowały podobne reakcje po jakimkolwiek wstrzyknięciu lub zastosowaniu jakiegokolwiek leku:

- ➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku Nucala.

Zarażenia pasożytnicze

Lek Nucala może osłabiać odporność na zarażenia spowodowane przez pasożyty. Jeśli u pacjenta już występuje zarażenie pasożytnicze, należy je wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania leku Nucala. Jeśli pacjent mieszka w rejonie, w którym zarażenia te są powszechne lub jeśli podróżuje do takiego rejonu:

- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeżeli pacjent uważa, że którekolwiek z powyższych go dotyczy.

Dzieci i młodzież

Lek w ampułko-strzykawce nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci w wieku poniżej 6 lat** do leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej.

Lek Nucala a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Inne leki stosowane w astmie

- ✗ Po rozpoczęciu stosowania leku Nucala, **nie należy nagle przerywać stosowania** leków na astmę stosowanych dotychczas. Leki te (zwłaszcza te zwane *doustnymi kortykosteroidami*) muszą być odstawiane stopniowo, pod bezpośrednim nadzorem lekarza, w zależności od odpowiedzi na leczenie lekiem Nucala.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo czy składniki leku Nucala mogą przenikać do mleka kobiecego. **Jeśli pacjentka karmi piersią, musi poradzić się lekarza prowadzącego** przed rozpoczęciem stosowania leku Nucala.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby możliwe działania niepożądane leku Nucala wpływały na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Nucala zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 0,08 mg polisorbátu na dawkę 40 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Nucala zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 40 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Nucala

Lek Nucala jest podawany we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*).

Lekarz lub pielęgniarka zdecyduje, czy pacjent lub jego opiekun może wstrzyknąć lek Nucala. W razie potrzeby przeprowadzą szkolenie, aby pokazać pacjentowi lub jego opiekunowi prawidłowy sposób stosowania leku Nucala.

Zalecana dawka dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat wynosi 40 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

Instrukcje dotyczące stosowania ampułko-strzykawki znajdują się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nucala

Jeśli pacjent lub jego opiekun uważa, że wstrzyknięte zostało zbyt dużo leku Nucala, **należy skontaktować się z lekarzem** w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Nucala

W przypadku pominięcia zastosowania dawki leku, pacjent lub jego opiekun mogą wstrzyknąć następną dawkę leku Nucala, gdy tylko sobie o tym przypominą. Jeśli pacjent lub jego opiekun nie zauważył, że pominięto dawkę, do nadejścia czasu na kolejną dawkę, należy wstrzyknąć następną dawkę zgodnie z planem. W razie wątpliwości, co należy zrobić, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Nucala

Nie należy przerywać stosowania leku Nucala, chyba że tak zaleci lekarz. Przerywanie lub zaprzestanie leczenia lekiem Nucala może spowodować nawrót objawów i napadów astmy.

Jeśli objawy astmy nasilą się podczas przyjmowania wstrzyknięć leku Nucala:

➔ Należy wezwać lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane wywoływane przez lek Nucala są zwykle łagodne do umiarkowanych, ale czasami mogą być ciężkie.

Reakcje alergiczne

U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne lub reakcje podobne do alergicznych. Reakcje te mogą być częste (mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów**). Występują one zazwyczaj w ciągu kilku minut do kilku godzin po wstrzyknięciu, ale czasem mogą wystąpić nawet kilka dni później.

Mogą to być objawy, takie jak:

- uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, trudności w oddychaniu
- omdlenia, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie (w wyniku obniżenia ciśnienia krwi)
- obrzęk powiek, twarzy, warg, języka lub jamy ustnej
- pokrzywka
- wysypka

➔ **Należy natychmiast szukać pomocy medycznej**, jeśli pacjent uważa, że taka reakcja mogła u niego wystąpić.

Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpiła podobna reakcja po jakimkolwiek wstrzyknięciu lub po jakimkolwiek leku:

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku Nucala.

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo częste:

mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- ból głowy

Częste:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

- zakażenie w obrębie klatki piersiowej, objawami mogą być kaszel i gorączka (wysoka temperatura)
- zakażenie dróg moczowych (obecność krwi w oddawanym moczu, bolesne i częste oddawanie moczu, gorączka, ból w dolnej części pleców)
- ból w nadbrzuszu (ból brzucha lub dyskomfort w górnej części brzucha)
- gorączka (wysoka temperatura)
- wyprysk (swędzące, czerwone wykwity na skórze)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie i pieczenie skóry w pobliżu miejsca wstrzyknięcia)
- ból pleców
- ból stawów
- zapalenie gardła (ból gardła)
- przekrwienie błony śluzowej nosa (uczucie zatkanego nosa)

Niezbyt częste:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów

- półpasiec

Rzadkie:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów

- ciężkie reakcje alergiczne (*anafilaksja*)

➔ **Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nucala

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po ‘EXP’. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawkę Nucala można wyjąć z lodówki i przechowywać do 7 dni w chronionym przed światłem, nieotwartym opakowaniu w temperaturze pokojowej (do 30°C). Lek należy wyrzucić, jeśli pozostawał poza lodówką dłużej niż 7 dni.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nucala

Substancją czynną leku jest mepolizumab.

Każda 0,4 ml ampułko-strzykawka zawiera 40 mg mepolizumabu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 (E 433), disodu edetynian, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Nucala i co zawiera opakowanie

Lek Nucala jest dostępny w postaci 0,4 ml przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do białozółtego do jasnobrązowego roztworu w ampułko-strzykawce do jednorazowego użycia.

Lek Nucala jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawkę lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki.

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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
bcs Sofia@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

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 ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: + 357 80070017

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
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: + 371 67103210

lv@berlin-chemie.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Instrukcja krok po kroku dotycząca użycia ampułko-strzykawki 40 mg

Podawanie raz co cztery tygodnie.

Należy postępować zgodnie z instrukcją stosowania ampułko-strzykawki. Nieprzestrzeganie tych instrukcji może mieć wpływ na prawidłowe działanie ampułko-strzykawki. Pacjent musi również zostać przeszkolony jak stosować ampułko-strzykawkę. Lek Nucala w ampułko-strzykawce przeznaczony jest do wstrzykiwania **tylko pod skórę** (podskórnie).

Jak przechowywać lek Nucala

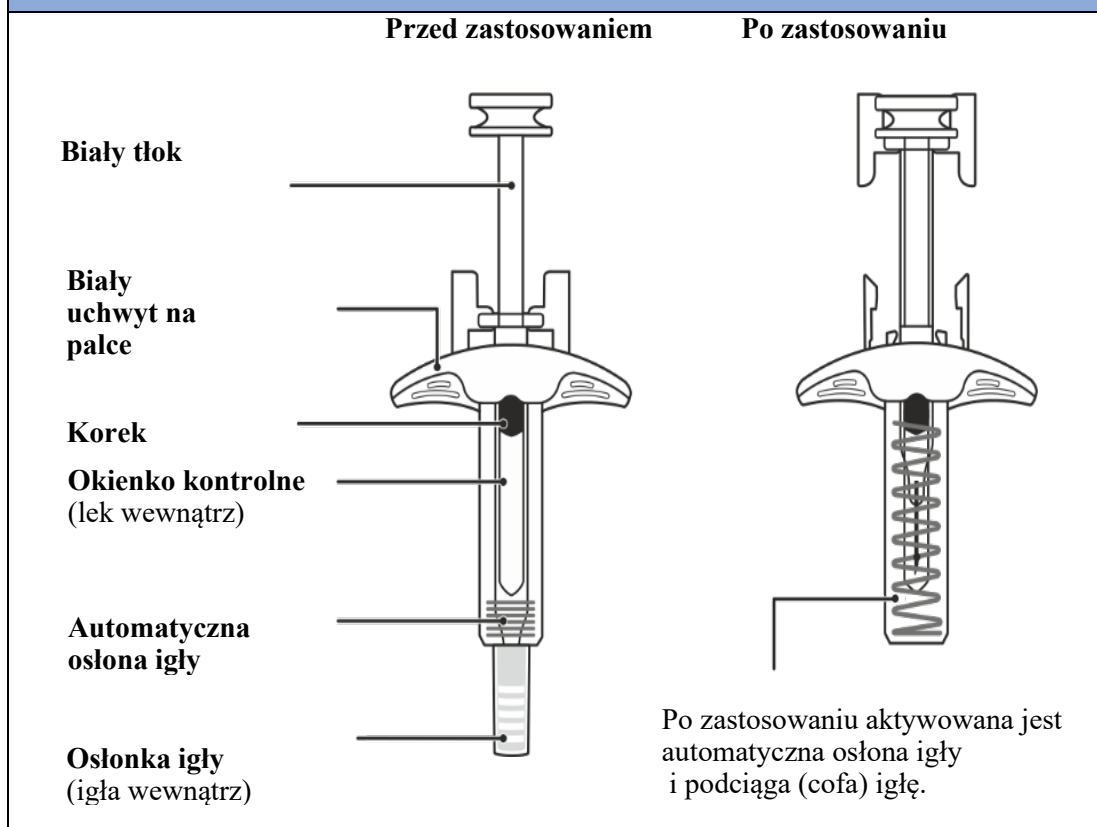
- Przechowywać w lodówce przed użyciem.
- Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułko-strzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Jeśli to konieczne, ampułko-strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej do 30°C, nie dłużej niż 7 dni. Ampułko-strzykawkę należy wyrzucić w bezpieczny sposób, jeśli była przechowywana poza lodówką dłużej niż 7 dni.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przed zastosowaniem leku Nucala

Ampułko-strzykawkę należy użyć tylko raz, a następnie wyrzucić.

- **Nie** przekazywać ampułko-strzykawki Nucala innej osobie.
- **Nie** wstrząsać ampułko-strzykawką.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki po upuszczeniu jej na twardą powierzchnię.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli wygląda na uszkodzoną.
- **Nie** zdejmować osłonki igły do momentu bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Zapoznanie z ampulko-strzykawką



Przygotowanie

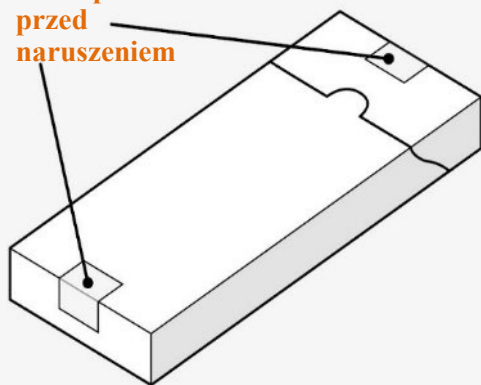
2. Przygotowanie potrzebnych elementów

Należy znaleźć wygodną, dobrze oświetloną i czystą powierzchnię. Upewnić się, że w zasięgu są:

- Ampulko-strzykawka Nucala
- Waciki nasączone alkoholem (brak w zestawie)
- Podkładka z gazy lub waty (nie dołączona)

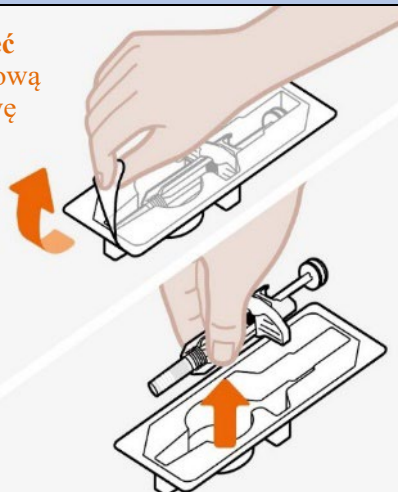
2. Wyjmowanie ampulko-strzykawki

**Zabezpieczenie
przed
naruszeniem**



Należy się upewnić,
że **zabezpieczenie** nie zostało
naruszone

**Zedrzyć
plastikową
pokrywę**



Wyjąć **ampulko-strzykawkę**
z pojemnika

- Wyjąć opakowanie tekturowe z lodówki. Należy się upewnić, że zabezpieczenie nie zostało naruszone.
- Wyjąć pojemnik z opakowania tekturowego.
- Zedrzyć plastikową pokrywę z pojemnika.
- Chwycić ampulko-strzykawkę pośrodku i ostrożnie wyjąć ją z pojemnika.
- Położyć ampulko-strzykawkę na płaskiej, czystej powierzchni, w temperaturze pokojowej, z dala od bezpośredniego nasłonecznienia i dostępu dzieci.

Nie stosować ampulko-strzykawki, jeśli zabezpieczenie opakowania przed dostępem zostało naruszone.

Nie usuwać osłony igły na tym etapie.

3. Sprawdzić i odczekać 30 minut przed użyciem

EXP: Miesiąc-Rok

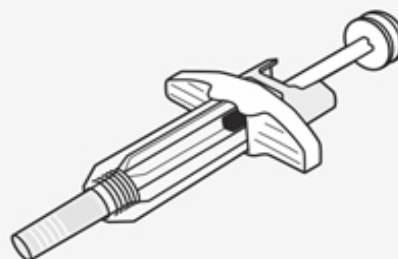
Sprawdzić termin
ważności (EXP)



Sprawdzić **lek**



Odczekać 30 minut



- Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampulko-strzykawki.
- Sprawdzić w okienku kontrolnym, czy roztwór jest klarowny (wolny od zmętnienia lub cząstek) i bezbarwny do bladożółtego do jasnobrązowego.

- Jest normalne, że widać jeden lub więcej pęcherzyków powietrza.
- Odczekać 30 minut (i nie dłużej niż 8 godzin) przed użyciem.

Nie stosować ampułko-strzykawki, jeśli upłynął termin ważności.

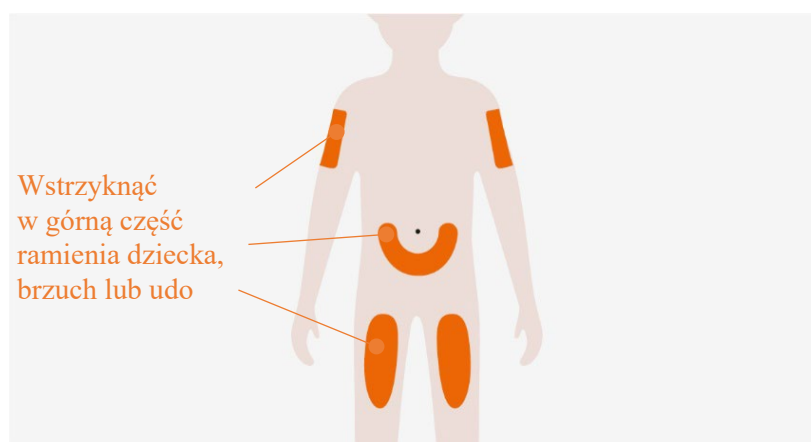
Nie należy ogrzewać ampułko-strzykawki w kuchenie mikrofalowej, gorącej wodzie ani bezpośrednio w promieniach słońca.

Nie wstrzykiwać roztworu, który jest mętny lub ma zmienioną barwę lub zawiera cząstki.

Nie stosować ampułko-strzykawki, jeśli była poza pudełkiem tekturowym dłużej niż 8 godzin.

Nie usuwać osłony igły na tym etapie.

4. Wybranie miejsca wstrzyknięcia

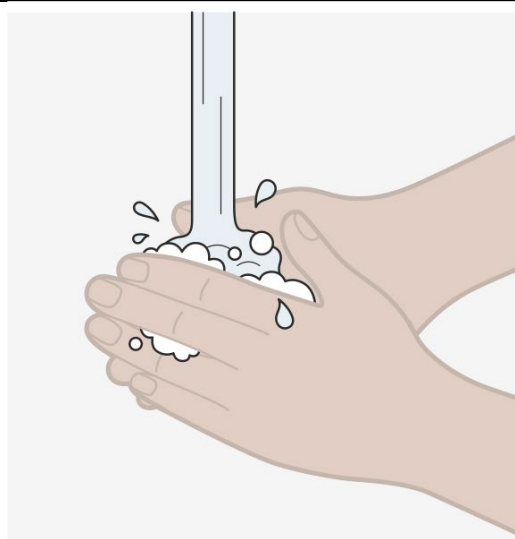


- Lek Nucala można wstrzyknąć w górną część ramienia dziecka, brzuch lub udo.

Nie wstrzykiwać w miejscu, w którym skóra jest zasiniona, tkliwa, zaczerwieniona lub twarda.

Nie wstrzykiwać w odległości mniejszej niż 5 cm od pępka.

5. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia



- Umyć ręce wodą z mydłem.

- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia, przecierając skórę wacikiem nasączonym alkoholem i pozwolić skórze wyschnąć na powietrzu.

Nie należy ponownie dotykać miejsca wstrzyknięcia, aż do zakończenia wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie

6. Zdjąć osłonkę igły



- Zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, pociągając ją, odsunąć rękę z dala od końca igły (jak pokazano). Być może konieczne jest mocne pociągnięcie osłonki igły, aby ją zdjąć.
- **Nie** martwić się, jeśli na końcu igły pojawi się kropla płynu. To normalne.
- Należy wstrzyknąć lek bezpośrednio po zdjęciu osłonki igły i **zawsze** w ciągu 5 minut.

Nie pozwolić, aby igła dotknęła jakiegokolwiek powierzchni.

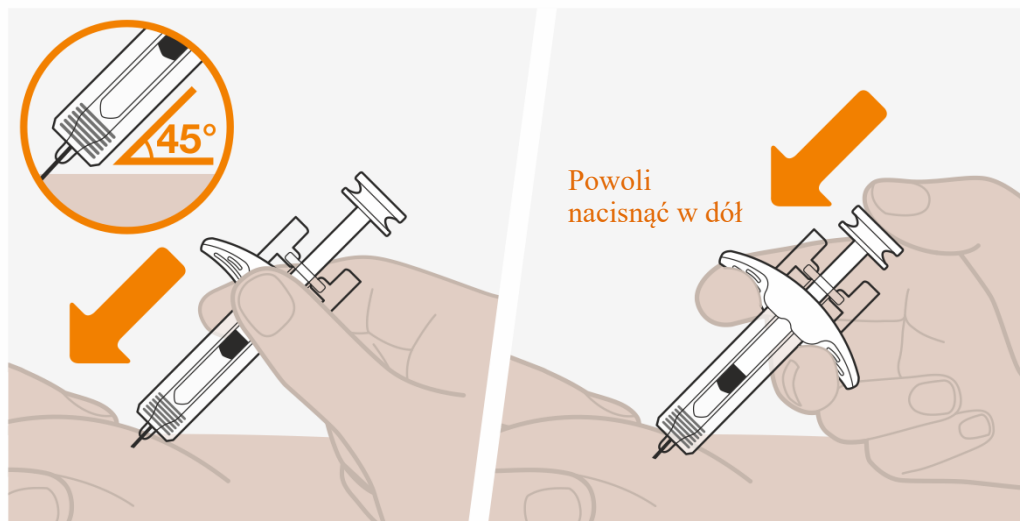
Nie dotykać igły.

Nie dotykać tłoka na tym etapie, ponieważ może to spowodować przypadkowe wypchnięcie płynu z ampułko-strzykawki i pacjent nie otrzyma pełnej dawki.

Nie usuwać pęcherzyków powietrza z ampułko-strzykawki.

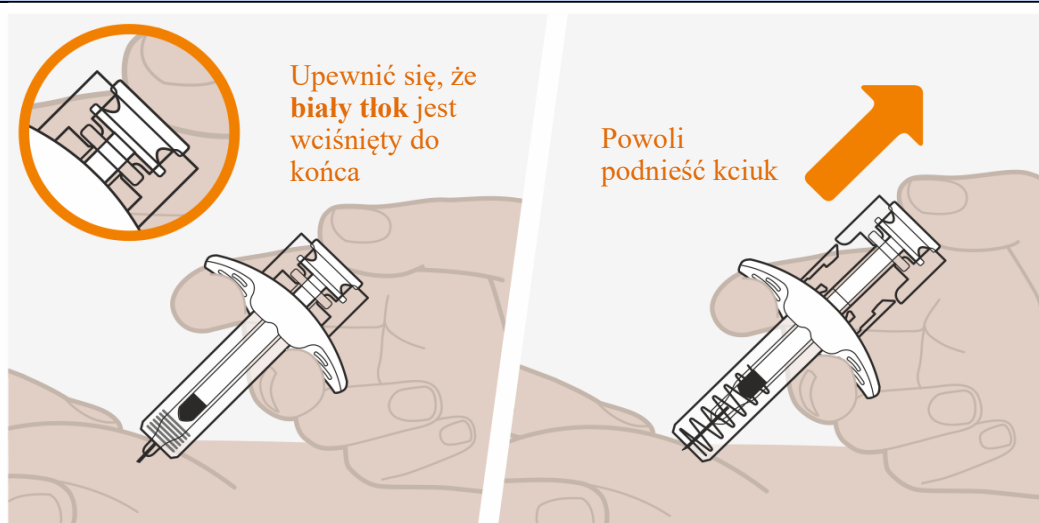
Nie nakładać osłonki igły z powrotem na ampułko-strzykawkę. To może spowodować zakłucie się igłą.

7. Rozpoczęcie wstrzyknięcia



- Użyć wolnej ręki, aby chwycić fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia. Trzymać fałd skóry podczas wstrzykiwania.
- Wprowadzić całą igłę w fałd skóry pod kątem 45°, jak pokazano.
- Przesunąć kciuk na podstawę tłoka i położyć palce na białym uchwycie, jak pokazano.
- Powoli naciskać tłok, aby wstrzyknąć pełną dawkę.

8. Zakończenie wstrzyknięcia



- Upewnić się, że tłok jest wciśnięty do końca, aż korek osiągnie dno strzykawki i cały roztwór został wstrzyknięty.
- Powoli podnieść kciuk do góry. Umożliwi to wysunięcie się tłoka i cofnięcie (uniesienie) igły do korpusu strzykawki.
- Po zakończeniu, puścić fałd skóry.
- W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka kropla krwi. To normalne. W razie potrzeby ucisnąć przez parę chwil miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem.
- **Nie** nakładać osłonki igły z powrotem na ampułko-strzykawkę.

● Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.
Usuwanie
9. Usuwanie zużytej ampulko-strzykawki
● Usunąć zużytą ampulko-strzykawkę i osłonkę igły zgodnie z lokalnymi przepisami. W razie potrzeby należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. ● Zużyte ampulko-strzykawki i osłonki igieł należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

mepolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Nucala i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nucala
3. Jak stosować lek Nucala
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nucala
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Szczegółowa instrukcja stosowania

1. Co to jest Nucala i w jakim celu się go stosuje

Lek Nucala zawiera substancję czynną **mepolizumab**, *przeciwciało monoklonalne*, rodzaj białka przeznaczonego do rozpoznawania specyficznej substancji docelowej w organizmie. Jest on stosowany w leczeniu **ciężkiej astmy** i eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, czyli **EGPA** (*ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i powyżej. Jest także stosowany do leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, czyli **CRSwNP** (*ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps*), **POChP** (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) i zespołu hipereozynofilowego, czyli **HES** (*ang. hypereosinophilic syndrome*) u dorosłych.

Mepolizumab, substancja czynna leku Nucala, blokuje białko zwane *interleukiną-5*. Blokując działanie tego białka, Nucala ogranicza wytwarzanie eozynofili w szpiku kostnym i zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i w płucach.

Ciężka astma eozynofilowa

Niektóre osoby z ciężką astmą mają zbyt wiele eozynofili (rodzaj białych krwinek) we krwi i w płucach. Stan ten nazywany jest *astmą eozynofilową* – rodzaj astmy, który może być leczony lekiem Nucala.

Lek Nucala może zmniejszyć liczbę napadów astmy, jeśli pacjent już stosuje duże dawki leków wziewnych, ale astma nie jest dobrze kontrolowana przez te leki.

Jeśli pacjent przyjmuje leki zwane *doustnymi kortykosteroidami*, lek Nucala może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę potrzebną do kontroli astmy.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

CRSwNP jest stanem, w którym występuje zbyt duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i w tkance wyściełającej nos oraz zatoki. Może to powodować objawy, takie jak zatłoczony nos i utratę węchu czy miękkie, galaretowate narośla (zwane polipami nosa) tworzące się wewnątrz nosa.

Lek Nucala zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i może zmniejszyć rozmiar polipów, łagodzi przekrwienie błony śluzowej nosa i pomaga zapobiegać operacji polipów nosa.

Lek Nucala może również pomóc zmniejszyć zapotrzebowanie na *doustne kortykosteroidy* potrzebne do kontroli objawów.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Niektórzy pacjenci z POChP mają zbyt wiele eozynofili (rodzaj białych krwinek) we krwi i płucach, co powoduje zapalenie i pogrubienie dróg oddechowych. Jest to przewlekła choroba, która stopniowo się nasila. Do objawów należą: duszność, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej oraz odkrztuszanie śluzu. Lek Nucala zmniejsza liczbę eozynofili we krwi i może ograniczyć zaostrzenia objawów POChP.

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

EGPA jest stanem, w którym występuje zbyt duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi i tkankach wraz z zapaleniem naczyń krwionośnych. EGPA najczęściej atakuje płuca oraz zatoki, ale często też inne narządy, takie jak skórę, serce i nerki.

Lek Nucala może kontrolować i opóźniać zaostrzenie objawów EGPA. Ten lek może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę *doustnych kortykosteroidów* potrzebną do kontroli objawów.

Zespół hipereozynofilowy (HES)

Zespół hipereozynofilowy (HES) jest stanem, w którym występuje duża liczba *eozynofili* (rodzaj białych krwinek) we krwi. Te komórki mogą niszczyć narządy w ciele, szczególnie serce, płuca, nerwy i skórę. Lek Nucala pomaga zmniejszyć objawy i zapobiega zaostrzeniom choroby. Jeśli pacjent przyjmuje leki często nazywane *doustnymi kortykosteroidami*, lek Nucala może również pomóc zmniejszyć dobową dawkę potrzebną do kontroli objawów/zaostrzeń HES.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nucala

Kiedy nie stosować leku Nucala

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na mepolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6):

➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że powyższe odnosi się do niego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

Nasilenie objawów astmy lub POChP

U niektórych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub POChP lub astma lub POChP może się u nich nasilić, w trakcie stosowania leku Nucala:

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli u pacjenta astma lub POChP pozostaje niekontrolowana lub dochodzi do jej nasilenia po rozpoczęciu leczenia lekiem Nucala.

Reakcje alergiczne i reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Leki tego typu (*przeciwciała monoklonalne*) mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne po wstrzyknięciu do organizmu (patrz punkt 4, 'Możliwe działania niepożądane').

Jeśli u pacjenta występowały podobne reakcje po jakimkolwiek wstrzyknięciu lub zastosowaniu jakiegokolwiek leku:

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Nucala.**

Zarażenia pasożytnicze

Lek Nucala może osłabiać odporność na zarażenia spowodowane przez pasożyty. Jeśli u pacjenta już występuje zarażenie pasożytnicze, należy je wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania leku Nucala. Jeśli pacjent mieszka w rejonie, w którym zarażenia te są powszechne lub jeśli podróżuje do takiego rejonu:

➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeżeli pacjent uważa, że którekolwiek z powyższych go dotyczy.

Dzieci

Ciężka astma eozynofilowa i EGPA

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci w wieku poniżej 6 lat** do leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej lub EGPA.

CRSwNP, POChP i HES

Ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat** do leczenia CRSwNP, POChP lub HES.

Lek Nucala a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Inne leki stosowane w astmie, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES

- ✗ Po rozpoczęciu stosowania leku Nucala, **nie należy nagle przerywać stosowania** leków na astmę, CRSwNP, POChP, EGPA lub HES stosowanych dotychczas. Leki te (zwłaszcza te zwane *doustnymi kortykosteroidami*) muszą być odstawiane stopniowo, pod bezpośrednim nadzorem lekarza, w zależności od odpowiedzi na leczenie lekiem Nucala.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo czy składniki leku Nucala mogą przenikać do mleka kobiecego. **Jeśli pacjentka karmi piersią, musi poradzić się lekarza prowadzącego** przed rozpoczęciem stosowania leku Nucala.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby możliwe działania niepożądane leku Nucala wpływały na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Nucala zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 0,74 mg polisorbátu na dawkę 100 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Nucala zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Nucala

Lek Nucala jest podawany przez lekarza, pielęgniarkę lub fachowy personel medyczny, we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie).

Ciężka astma eozynofilowa

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsi

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży wynosi 100 mg. Pacjentowi będzie podawane 1 wstrzyknięcie co cztery tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecana dawka wynosi 40 mg. Pacjentowi będzie podawane 1 wstrzyknięcie co cztery tygodnie.

CRSwNP

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

POChP

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

EGPA

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsi

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży wynosi 300 mg. 3 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Dzieci o masie ciała 40 kg lub więcej:

Zalecana dawka wynosi 200 mg. 2 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg:

Zalecana dawka wynosi 100 mg. 1 wstrzyknięcie wykonuje się co cztery tygodnie.

Miejsca wstrzyknięć muszą być oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

HES

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 300 mg. 3 wstrzyknięcia wykonuje się co cztery tygodnie.

Miejsca wstrzyknięć muszą być oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

Pominięcie zastosowania leku Nucala

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub oddziałem szpitalnym,
w celu umówienia się na wizytę.

Przerwanie stosowania leku Nucala

Nie należy przerywać stosowania leku Nucala, chyba że tak zaleci lekarz. Przerywanie lub zaprzestanie leczenia lekiem Nucala może spowodować nawrót objawów i napadów choroby.

Jeśli objawy nasiliły się podczas przyjmowania wstrzyknięć leku Nucala:

➔ Należy wezwać lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane wywoływane przez lek Nucala są zwykle łagodne do umiarkowanych, ale czasami mogą być ciężkie.

Reakcje alergiczne

U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne lub reakcje podobne do alergicznych. Reakcje te mogą być częste (mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów**). Występują one zazwyczaj w ciągu kilku minut do kilku godzin po wstrzyknięciu, ale czasem mogą wystąpić nawet kilka dni później.

Mogą to być objawy, takie jak:

- uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, trudności w oddychaniu
 - omdlenia, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie (w wyniku obniżenia ciśnienia krwi)
 - obrzęk powiek, twarzy, warg, języka lub jamy ustnej
 - pokrzywka
 - wysypka
- ➔ **Należy natychmiast szukać pomocy medycznej**, jeśli pacjent uważa, że taka reakcja mogła u niego wystąpić.

Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpiła podobna reakcja po jakimkolwiek wstrzyknięciu lub po jakimkolwiek leku:

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku Nucala.

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo często:

mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- ból głowy

Często:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

- zakażenie w obrębie klatki piersiowej, objawami mogą być kaszel i gorączka (wysoka temperatura)
- zakażenie dróg moczowych (obecność krwi w oddawanym moczu, bolesne i częste oddawanie moczu, gorączka, ból w dolnej części pleców)
- półpasiec
- ból w nadbrzuszu (ból brzucha lub dyskomfort w górnej części brzucha)
- gorączka (wysoka temperatura)
- wyprysk (swędzące, czerwone wykwity na skórze)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie i pieczenie skóry w pobliżu miejsca wstrzyknięcia)
- ból pleców
- ból stawów
- zapalenie gardła (ból gardła)
- przekrwienie błony śluzowej nosa (uczucie zatkanego nosa)

Rzadko:

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów

- ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja)

➔ **Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nucala

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po ‘EXP’. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nucala

Substancją czynną leku jest mepolizumab. Każda fiolka zawiera 100 mg mepolizumabu.

Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 100 mg mepolizumabu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny i polisorbat 80 (E 433).

Jak wygląda lek Nucala i co zawiera opakowanie

Lek Nucala jest liofilizowanym białym proszkiem, dostarczany w przezroczystych fiolkach z bezbarwnego szkła, zamkniętych gumowym korkiem.

Lek Nucala jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 pojedyncze fiolki.

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 ehf.

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

7. Instrukcja krok po kroku dotycząca użycia i przechowywania, sporządzenia roztworu i sposobu podawania

Produkt leczniczy Nucala ma postać białego liofilizowanego proszku dostarczanego w jednorazowych fiolkach wyłącznie do podania podskórnego. Roztwór musi być sporządzany w warunkach aseptycznych.

Stężenie mepolizumabu w produkcie leczniczym Nucala po sporządzeniu roztworu będzie równe 100 mg/ml. Roztwór do wstrzykiwań może być przechowywany w temperaturze od 2°C do 30°C nie dłużej niż 8 godzin. Wszelkie niewykorzystane resztki koncentratu lub roztworu po upływie 8 godzin należy wyrzucić.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego leku.

Instrukcja sporządzenia roztworu z każdej fiołki

1. **Zawartość fiołki rozpuścić w 1,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań**, najlepiej używając strzykawki o objętości od 2 do 3 ml i igły rozmiar 21G. Strumień jałowej wody należy skierować pionowo na środek krążka liofilizatu. Podczas rozpuszczania, które powinno być przeprowadzane w temperaturze pokojowej, należy kolistymi ruchami, delikatnie obracać fiołkę przez 10 sekund, co 15 sekund, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

*Uwaga: W trakcie postępowania **nie wolno wstrząsać** sporządzanym roztworem, gdyż może to doprowadzić do powstania piany lub wytrącenia osadu. Zazwyczaj w ciągu 5 minut od dodania jałowej wody do wstrzykiwań, proces przygotowania roztworu jest zakończony, ale może to zająć więcej czasu.*

2. W przypadku stosowania mechanicznego urządzenia (wyrząsarka obrotowa) do sporządzenia roztworu produktu leczniczego Nucala, rozpuszczenie można przeprowadzić przez wirowanie z prędkością 450 obrotów na minutę nie dłużej niż 10 minut. Alternatywnie, dopuszczalne jest rozpuszczenie przez wirowanie z prędkością 1000 obrotów na minutę nie dłużej niż 5 minut.
3. Po sporządzeniu roztworu produktu leczniczego Nucala, należy przed zastosowaniem obejrzeć go, czy nie zawiera cząstek stałych i czy jest przejrzysty. Roztwór musi być klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowy, bez widocznych cząstek. Jednak występowanie małych pęcherzyków powietrza jest spodziewane i akceptowalne. Jeżeli w roztworze pozostały cząstki stałe lub jeśli roztwór jest mętny lub mleczny, roztworu nie wolno użyć.
4. Jeśli przygotowany roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, musi być:
 - chroniony przed światłem słonecznym
 - przechowywany w temperaturze poniżej 30°C, nie wolno go zamrażać
 - wyrzucony, jeśli nie został użyty w ciągu 8 godzin od przygotowania.

Sposób podawania dawki 100 mg

1. Do podawania podskórnego należy użyć strzykawki polipropylenowej o objętości 1 ml z jednorazową igłą rozmiaru od 21G do 27G x 0,5 cala (13 mm).
2. Tuż przed podaniem należy pobrać 1 ml przygotowanego roztworu produktu leczniczego Nucala z jednej fiołki. Nie wstrząsać sporządzonym roztworem w trakcie postępowania, ponieważ może to prowadzić do powstania piany lub wytrącenia precypitatu.
3. 1 ml roztworu (odpowiadający 100 mg mepolizumabu) należy wstrzyknąć podskórnym w ramię, udo lub brzuch.

Jeśli do podania przepisanej dawki potrzebna jest więcej niż jedna fiolka, należy powtórzyć kroki od 1 do 3. Zaleca się, aby poszczególne miejsca wstrzyknień były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

Sposób podawania dawki 40 mg

1. Do podawania podskórnego zalecane jest stosowanie strzykawki polipropylenowej o objętości 1 ml z jednorazową igłą rozmiaru od 21G do 27G x 0,5 cala (13 mm).
2. Tuż przed podaniem należy pobrać 0,4 ml przygotowanego roztworu produktu leczniczego Nucala. Nie wstrząsać sporządzonym roztworem w trakcie postępowania, ponieważ może to prowadzić do powstania piany lub wytrącenia precypitatu. Pozostały roztwór wyrzucić.
3. 0,4 ml roztworu (odpowiadający 40 mg mepolizumabu) należy wstrzyknąć podskórną w ramię, udo lub brzuch.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.