

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Lyofilizovaný bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

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

Děti ve věku 6 až 11 let

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

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Dávkování přípravku Nucala u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem bylo stanoveno na základě limitovaných studií účinnosti, farmakokinetických

studií a studií farmakodynamiky, a bylo podpořeno modelacemi a simulačními daty (viz body 5.1 a 5.2).

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

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

Způsob podání

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Exacerbace astmatu

Nucala se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu.

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

Kortikosteroidy

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

Hypersenzitivita a reakce spojené s podáním

Po podání přípravku Nucala se vyskytly akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. anafylaxe, kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se objevují obvykle během několika hodin po podání, v některých případech však měly opožděný nástup (tj. typicky v průběhu několika dnů). Tyto reakce se poprvé mohou objevit až po delší době léčby (viz bod 4.8).

Parazitární infekce

Eosinofily mohou být zapojeny do imunologické odpovědi na některé helmintické infekce. Pacienty s již existující helmintickou infekcí je nutno před zahájením léčby přípravkem Nucala léčit. Jsou-li

pacienti infikováni během léčby přípravkem Nucala a neodpovídají-li na antihelmintickou léčbu, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 100 mg, tj. je v podstatě „sodíku prostý“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Dospělí a dospívající

V klinických studiích u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy, reakce v místě podání injekce a bolest zad.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Celkem 896 dospělých a 19 dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem dostávalo ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích trvajících 24 až 52 týdnů subkutánní nebo intravenózní dávku mepolizumabu. Tabulka níže shrnuje nežádoucí účinky ze dvou placebem kontrolovaných studií u pacientů, kterým byl mepolizumab 100 mg podáván subkutánně (n = 263).

Bezpečnostní profil mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let) v otevřených pokračujících studiích byl podobný profilu, který byl pozorován v placebem kontrolovaných studiích.

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

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

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

** Údaje ze spontánního postmarketingového hlášení.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Místní reakce po injekčním podání

Ve 2 placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt lokálních reakcí po injekčním podání 8 % v případě subkutánního podání 100 mg mepolizumabu a 3 % u placeba. Všechny tyto nežádoucí účinky nebyly závažné, byly mírné až střední intenzity a většina odezněla během několika dnů. Místní reakce po injekčním podání se vyskytly hlavně na začátku léčby a během doby, kdy byly podány první 3 injekce, se snižující se tendencí po následujících injekcích. Nejčastěji hlášené projevy nežádoucích účinků zahrnují bolest, zarudnutí, otok, svědění a pocit pálení.

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

(u tělesné hmotnosti ≥ 40 kg), což znamenalo pokles na počátku léčby o 85 % a 87 %. U dospělých, dospívajících a dětí bylo toto snížení pozorováno během 4 týdnů léčby.

Imunogenicita

Vzhledem k potenciálním imunogenním vlastnostem bílkovinných a peptidických léčiv se mohou v průběhu léčby u pacientů vyvinout protilátky proti mepolizumabu. V placebem kontrolovaných klinických studiích byly po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 15 z 260 (6 %) dospělých a dospívajících léčených 100mg subkutánní dávkou. Profil imunogenicity mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let) v otevřených pokračujících studiích byl podobný profilu, který byl pozorován v placebem kontrolovaných studiích. U dětí ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem po podání dávky buď 40 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti < 40 kg) nebo 100 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti ≥ 40 kg), byly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 2 z 35 (6 %) po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu během krátké úvodní fáze studie. Žádné děti neměly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu během dlouhodobé fáze studie. Neutralizující protilátky byly detekovány u jednoho dospělého pacienta. U většiny pacientů neovlivnily protilátky proti mepolizumabu znatelně farmakokinetiku ani farmakodynamiku mepolizumabu a nebyl zaznamenán vztah mezi titry protilátek a změnou počtu eosinofilů v krvi.

Klinická účinnost

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

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

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

Studie MEA112997 (DREAM) sledující účinnost různých dávek

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

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

	Intravenózní mepolizumab			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Výskyt exacerbací/rok	1,24	1,46	1,15	2,40
Procento snížení	48 %	39 %	52 %	
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Studie MEA115588 (MENZA) sledující snížení výskytu exacerbací

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

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

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

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

95% CI	(11; 184)	
p-hodnota	0,028	
Dotazník Nemocnice Sv. Jiří (SGRQ) ve 32. týdnu		
Výchozí (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Rozdíl (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
p-hodnota	< 0,001	

Snížení podílu exacerbací podle výchozího počtu eosinofilů v krvi

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

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

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

Studie MEA115575 (SIRIUS) sledující snížení podávaných dávek perorálních kortikosteroidů

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

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

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

Tabulka 4: Výsledky primárního a sekundárního cíle ve studii MEA115575

	ITT populace	
	Mepolizumab 100 mg (subkutánně) n = 69	Placebo n = 66
Primární cíl		
Procentuální snížení OCS od výchozí hodnoty (ve 20. – 24. týdnu)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Bez snížení PKS/nedostatečná kontrola astmatu/ukončení léčby	25 (36 %)	37 (56 %)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-hodnota	0,008	
Sekundární cíle (ve 20.-24. týdnu)		
Snížení denní dávky PKS na 0 mg/den	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds poměr (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-hodnota	0,414	
Snížení denní dávky PKS na ≤ 5 mg/den	37 (54 %)	21 (32 %)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-hodnota	0,025	
Medián % snížení denní dávky PKS od výchozí hodnoty (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medián rozdíl (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-hodnota	0,007	

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

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

Pediatrická populace

Těžké refrakterní eosinofilní astma

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podání u pacientů s astmatem byla farmakokinetika mepolizumabu v rozmezí dávek 12,5 mg až 250 mg přibližně úměrná dávce.

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Pediatrická populace

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

Pediatrická farmakokinetika po subkutánním podávání byla u pacientů ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem zkoumána v otevřené nekontrolované klinické studii trvající 12 týdnů. Farmakokinetika u pediatrických pacientů byla v podstatě konzistentní s dospělými a dospívajícími po započítání tělesné hmotnosti a biologické dostupnosti. Absolutní biologická dostupnost po subkutánním podání se jeví jako úplná ve srovnání se 76% hodnotou pozorovanou u dospělých a dospívajících. Expozice po subkutánním podání buď 40 mg (u tělesné hmotnosti

< 40 kg) nebo 100 mg (u tělesné hmotnosti \geq 40 kg) byla 1,32násobná a 1,97násobná proti expozici pozorované u dospělých užívajících dávku 100 mg.

Hodnocení 40mg podkožního dávkovacího režimu podávaného každé 4 týdny dětem ve věku 6 až 11 let v rozmezí 15 – 70 kg tělesné hmotnosti pomocí PK modelování a simulace předpovídá, že expozice tohoto dávkovacího režimu by zůstala v průměru 38% u dospělých při dávce 100 mg. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu mepolizumabu je tento dávkovací režim považován za přijatelný.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (\geq 65 let věku)

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

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

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

Fertilita

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

Březost

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po rekonstituci

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Velikost balení:

1 injekční lahvička

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce se má provádět za aseptických podmínek.

Pokyny pro rekonstituci jedné injekční lahvičky

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

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

2. Je-li k rekonstituci přípravku Nucala použito mechanické zařízení (míchačka), lze rekonstituci provést při 450 otáčkách/min během maximálně 10 minut. Alternativně je akceptovatelné použití 1 000 otáček/min po dobu maximálně 5 minut.
3. Po rekonstituci a před použitím je nutno přípravek Nucala vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a čírost. Roztok musí být čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez viditelných částic. Malé bublinky se očekávají a jsou přijatelné. Zůstanou-li v roztoku částice, nebo pokud je roztok zakalený nebo mléčně zabarvený, nesmí se používat.
4. Rekonstituovaný roztok, není-li použit okamžitě, musí být:
 - chráněn před slunečním zářením;
 - uchováván při teplotě do 30 °C, chráněn před mrazem;
 - zlikvidován, není-li použit během 8 hodin od rekonstituce.

Pokyny pro podávání 100mg dávky

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

Pokyny pro podávání 40mg dávky

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

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. prosince 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 07. 2019

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