

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru

1 ml roztoku v předplněném peru obsahuje mepolizumabum 100 mg.

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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.

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

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Děti ve věku 6 až 11 let

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

Prezentace s práškem pro přípravu roztoku je vhodná pro podávání této populaci. Doporučená dávka mepolizumabu je 40 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Děti mladší 6 let

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Exacerbace astmatu

Mepolizumab se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu.

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

Kortikosteroidy

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

Hypersenzitivita a reakce spojené s podáním

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

V případě reakce přecitlivělosti má být zahájena příslušná léčba podle aktuálního klinického stavu pacienta.

Parazitární infekce

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Dospělí a dospívající

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka níže shrnuje nežádoucí účinky z placebem kontrolovaných studií s frekvencí subjektů užívajících mepolizumab 100 mg subkutánně (n = 263) a ze spontánních hlášení po uvedení na trh.

Bezpečnostní data jsou dostupná z otevřených pokračujících studií u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let).

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 nadbříšku	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 občas a u < 1 % pacientů, kterým byl podán mepolizumab 100 mg subkutánně.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Místní reakce po injekčním podání

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

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 trávající 12 týdnů. Po přerušení léčby na dobu 8 týdnů, 30 z těchto pacientů obdrželo mepolizumab po dobu dalších 52 týdnů. Bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých. Nebyly pozorovány žádné další nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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 \geq 40 kg), což znamenalo pokles na počátku léčby o 85 % a 87 %.

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

Imunogenicitá

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 \geq 40 kg), byly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 2 z 35 (6 %) po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu během krátké úvodní fáze studie. Žádné děti neměly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu během dlouhodobé fáze studie. Neutralizující protilátky byly detekovány u jednoho dospělého pacienta. 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 (MENSA) sledující snížení výskytu exacerbací

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

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

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

	Mepolizumab (100 mg s.c.) n = 194	Placebo n = 191
Primární cíl		
Frekvence klinicky významných exacerbací		
Výskyt exacerbací za rok	0,83	1,74
Procento snížení	53 %	-
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,47 (0,35; 0,64)	
p-hodnota	< 0,001	
Sekundární cíle		
Frekvence exacerbací vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvu na lékařské pohotovosti		
Výskyt exacerbací za rok	0,08	0,20
Procento snížení	61 %	-
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,39 (0,18; 0,83)	
p-hodnota	0,015	
Frekvence exacerbací vyžadujících hospitalizaci		
Výskyt exacerbací za rok	0,03	0,10
Procento snížení	69 %	-
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,31 (0,11; 0,91)	

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

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 obdrželo placebo, 9 obdrželo mepolizumab 75 mg intravenózně a 13 obdrželo mepolizumab 100 mg subkutánně. V kombinovaných analýzách těchto studií bylo pozorováno 40% snížení klinicky signifikantních exacerbací u dospívajících léčených mepolizumabem ve srovnání s placebem (relativní riziko 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

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. Po podání jednorázové 100 mg subkutánní dávky zdravým jedincům byla systémová expozice mepolizumabu mezi lékovými formami srovnatelná.

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Pro pediatrickou populaci jsou dostupné farmakokinetické údaje omezené (59 jedinců s eosinofilní esofagitidou, 55 jedinců s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem). Farmakokinetika intravenózního mepolizumabu byla hodnocena populační analýzou farmakokinetiky v pediatrické studii provedené u jedinců 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 jedinců 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 jedinců ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem zkoumána v otevřené nekontrolované klinické studii trvající 12 týdnů. Farmakokinetika u pediatrických jedinců byla v podstatě konzistentní s dospělými a dospívajícími po započítání tělesné hmotnosti a biologické dostupnosti. Absolutní biologická dostupnost po subkutánním podání se jeví jako úplná ve srovnání se 76% hodnotou pozorovanou u dospělých a dospívajících. Expozice po subkutánním podání buď 40 mg (u tělesné hmotnosti < 40 kg) nebo 100 mg (u tělesné hmotnosti ≥ 40 kg) byla 1,32násobná a 1,97násobná proti expozici pozorované u dospělých užívajících dávku 100 mg.

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

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

Březost

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud je to nutné, předplněné pero a předplněná injekční stříkačka mohou být vyjmuty z chladničky a uchovávány v neotevřeném balení po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (do 30 °C), pokud jsou chráněny před světlem. Po 7 dnech mimo chladničku je třeba balení zlikvidovat. Předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka musí být podána do 8 hodin po otevření balení. Pokud není balení přípravku podáno do 8 hodin, je třeba ho zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru

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

Velikost balení:
1 předplněné pero
Vícečetné balení se skládá ze 3 (3 balení po 1) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Velikost balení:

1 předplněná injekční stříkačka

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

Přesný popis pokynů pro podkožní podávání přípravku Nucala v předplněném peru nebo předplněné injekční stříkačce naleznete na konci příbalové informace.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1043/003 1 předplněné pero

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

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. prosince 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 10. srpna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2021

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