

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nucala 100 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg mepolizumab injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 100 mg mepolizumabot tartalmaz milliliterenként.

A mepolizumab rekombináns DNS technológiával kínai hörcsög petesejtben előállított humanizált monoklonális antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Liofilizált fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Nucala súlyos, refrakter eosinophil asthmában szenvedő felnőttek, serdülők, illetve 6 éves és annál idősebb gyermekek kiegészítő kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nucala-t a súlyos refrakter eosinophil asthma diagnosztizálásában és kezelésében tapasztalt orvos rendelheti.

Adagolás

Felnőttek, valamint 12 éves és annál idősebb serdülők

A mepolizumab ajánlott dózisa 4 hetente egyszer 100 mg subcutan beadva.

6 és 11 éves kor közötti gyermekek

A mepolizumab ajánlott dózisa 4 hetente egyszer 40 mg subcutan beadva.

A Nucala hosszú időtartamú kezelésre szolgál. A kezelés folytatásának szükségességét legalább évente felül kell vizsgálni a betegség súlyosságának és az exacerbatio kontrollálásának orvosi értékelése alapján.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Nucala súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő 6-17 éves gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolását korlátozott mennyiségű hatásossági, farmakokinetikai és farmakodinámiás vizsgálatban határozták meg, és modellezéssel és szimulált adatokkal támasztották alá (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Idősek

Idős betegeknel nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vese- és májkárosodás

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknel nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Nucala-t csak subcutan injekció formájában, egészségügyi szakember adhatja be. Beadása a felkarba, a combba vagy a hasba történhet.

A port a beadás előtt kell feloldani és az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Egy Nucala injekciós üveg csak egy betegnel alkalmazható, és minden maradékot meg kell semmisíteni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövetés

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében a beadott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen dokumentálni kell.

Asthma exacerbatiók

A Nucala nem adható asthma akut exacerbatiójának kezelésére.

A kezelés során előfordulhatnak asthmával összefüggő nemkívánt események vagy exacerbatiók. A betegeket arra kell utasítani, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben a kezelés megkezdését követően asztmájuk kontrollálatlan marad vagy súlyosbodik.

Kortikoszteroidok

Nem ajánlott a kortikoszteroid kezelés hirtelen abbahagyása a Nucala-kezelés megkezdését követően. A kortikoszteroid dózis csökkentését, amennyiben szükséges, fokozatosan, és a kezelőorvos felügyelete mellett kell végezni.

Túlérzékenységi és beadással kapcsolatos reakciók

Akut és késői szisztémás, köztük túlérzékenységi reakciók (pl. anaphylaxia, csalánkiütés, angioödéma, bőrkiütés, bronchospasmus, hypotonia) fordultak elő a Nucala beadását követően. Ezek a reakciók rendszerint a beadás után órákon belül megjelennek, de egyes esetekben kialakulásuk késői kezdetű (azaz jellemzően több napon belüli). Ezek a reakciók hosszabb kezelés után is megjelenhetnek (lásd 4.8 pont).

Parazitafertőzések

Az eosinophil sejtek szerepet játszhatnak bizonyos féregfertőzések elleni immunológiai válaszban. A korábbi fennálló féregfertőzéseket a terápia megkezdése előtt kezelni kell. Ha a beteg a Nucala-kezelés alatt fertőződik meg és nem reagál a féregellenes kezelésre, mérlegelni kell a terápia átmeneti felfüggesztését.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A mepolizumab metabolizmusában és kiürülésében nem játszanak szerepet citokróm P450 enzimek, efflux pumpák és proteinkötő mechanizmusok. A gyulladásos citokinek (pl. IL-6) igazoltan szupresszálják a CYP450 enzimek és gyógyszer-transzportáló fehérjék termelését a májsejteken található rokon receptorokon keresztül, ugyanakkor a szisztémás gyulladásos markerek szintjének emelkedése súlyos refrakter eosinophil asthmában minimális mértékű, és nincs bizonyíték az IL-5 alfa receptor májsejteken történő expressziójára. Így a mepolizumabbal való gyógyszerkölsönhatások lehetősége csekélynek tekinthető.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A mepolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi kimenetel) áll rendelkezésre.

A mepolizumab majmokban átjut a vér-placenta gáton. Állatkísérletek nem utalnak reproduktív toxicitásra (lásd 5.3 pont). Az emberi magzatra gyakorolt potenciális veszély nem ismert.

A Nucala alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt. A Nucala terhes nőknél történő alkalmazása csak akkor mérlegelhető, ha az anya számára várható előny nagyobb, mint a magzatot érintő bármilyen lehetséges kockázat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a mepolizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Azonban a mepolizumab az észlelt plazmakoncentráció kevesebb, mint 0,5%-át kitevő koncentrációban kiválasztódott cynomolgus majmokban tejébe.

A Nucala alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a humán termékenységről. Állatkísérletekben az anti-IL5 kezelés kapcsán nem észleltek fertilitásra gyakorolt káros hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nucala nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek és serdülők

Súlyos refrakter eosinophil asthmás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók és a hátfájás volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Összesen 896 felnőtt és 19 serdülőkorú, súlyos refrakter eosinophil asthmás beteg kapott vagy subcutan, vagy intravénás mepolizumab dózist a három, 24-52 hetes időtartamú placebo-kontrollos klinikai vizsgálat során. Az alábbi táblázat a 100 mg subcutan mepolizumabot kapó betegekkel (n=263) végzett két placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban észlelt mellékhatásokat mutatja be.

A mepolizumab biztonságossági profilja súlyos refrakter eosinophil asthmás betegeknél (n=998), akiket medián értékben 2,8 évig (4 héttől 4,5 évig) kezeltek nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatokban hasonló volt ahhoz, mint amit a placebo-kontrollos vizsgálatokban megfigyeltek.

A mellékhatások gyakoriságát a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások a súlyosság csökkenő sorrendjében kerülnek ismertetésre.

Szervrendszer szerinti osztályozás	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Alsó légúti fertőzések Húgyúti fertőzések Pharyngitis	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók (szisztémás allergiás)* Anaphylaxia**	Gyakori Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrdugulás	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	A has felső részén jelentkező fájdalom	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Ekcéma	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás	Gyakori

Szervrendszer szerinti osztályozás	Mellékhatások	Gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	A beadással kapcsolatos reakciók (szisztémás, nem allergiás)*** Az injekció beadásával kapcsolatos helyi reakciók Láz	Gyakori

* Szisztémás reakciókat jelentettek, köztük túlérzékenységi reakciókat jelentettek a placebohoz hasonló összesített előfordulási gyakorisággal. Az ezekkel kapcsolatban jelentett manifesztációkra és a kialakulásukig eltelt időre vonatkozó példákat lásd a 4.4 pontban.

** Forgalomba hozatalt követő spontán jelentések alapján.

*** Az alkalmazással kapcsolatos szisztémás, nem allergiás reakciókkal összefüggésben jelentett leggyakoribb jelenségek közé tartozott a bőrkiütés, a bőrpír és a myalgia. Ezeket a jelenségeket ritkán jelentették, a subcutan 100 mg mepolizumabot kapó betegek kevesebb mint 1%-a esetében.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók

Két placebo-kontrollos vizsgálatban az injekció beadási helyén jelentkező reakciók előfordulási gyakorisága a subcutan 100 mg mepolizumab esetében 8%, míg a placebo esetében 3% volt. E mellékhatások egyike sem volt súlyos, enyhe, illetve közepes intenzitásúak voltak és többségük néhány napon belül rendeződött. Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók főként a kezelés kezdetén, az első 3 injekció beadása alkalmával jelentkeztek és csak kevesebb esetben jelentettek ilyen az ezt követő injekciók kapcsán. Az ezekkel az eseményekkel kapcsolatban jelentett leggyakoribb manifesztációk többek között a fájdalom, az erythema, a duzzanat, a viszketés és az égő érzés voltak.

Gyermekek és serdülők

Harminchét serdülőt (12-17 éves) vontak be négy, 24-52 hétig tartó placebo-kontrollos vizsgálatba (25 beteget mepolizumabbal kezeltek intravénásan vagy subcutan). Harminchat gyermek (6-11 éves) kapott subcutan mepolizumab-kezelést egy nyílt elrendezésű, 12 hetes vizsgálatban. A kezelés 8 hetes megszakítását követően ezen betegek közül 30-an további 52 héten át részesültek mepolizumab kezelésben. A biztonságossági profil hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltékhez. További mellékhatásokat nem észleltek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

Legfeljebb 1500 mg-ig terjedő egyszeri, intravénás dózisokat adtak be egy klinikai vizsgálatban eosinophiliás betegeknek anélkül, hogy tapasztaltak volna az alkalmazással kapcsolatos toxicitást.

A mepolizumab túladagolásának nincs specifikus kezelése. Ha túladagolás fordul elő, a beteget támogató kezelésben kell részesíteni, szükség szerint megfelelő, rendszeres ellenőrző vizsgálatokkal.

A további kezelést a klinikai szükségletnek megfelelően, vagy a nemzeti toxikológiai központ ajánlása alapján kell végezni (ahol ez rendelkezésre áll).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterapiás csoport: Obstruktív légúti betegségek gyógyszerei, egyéb szisztémás szerek obstruktív légúti betegségek ellen, ATC kód: R03DX09

Hatásmechanizmus

A mepolizumab egy humanizált monoklonális antitest (IgG1, kappa), amely nagy affinitással és specificitással kötődik az interleukin-5-höz (IL-5). Az IL-5 az eosinophilek növekedéséért, differenciálódásáért, toborzásáért, aktiválódásáért és életben tartásáért felelős főbb citokin. A mepolizumab nanomólos koncentrációban gátolja az IL-5 receptor bioaktivitását azáltal, hogy megakadályozza az IL-5 kötődését az eozinofil sejtfelszínen expresszáldott IL-5 receptor komplex alfa-láncához, ezáltal gátolva az IL-5 jelátviteli utat és csökkentve az eozinofilek termelődését, valamint túlélését.

Farmakodinámiás hatások

Súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő (felnőtt/serdülő) betegeknél, 100 mg subcutan dózis 4 hetente, 32 héten át végzett beadását követően a vér eosinophil sejtszám geometriai átlagértéke a kiindulási 290 sejt/mikroliterről 40 sejt/mikroliterre csökkent a 32. hétre (n = 182), amely a placebóval összehasonlítva 84%-os csökkenést jelent.

A vér eosinophil sejtszám csökkenésének ez a mértéke fennmaradt a nyílt elrendezésű, kiterjesztéses vizsgálatokban medián értékben 2,8 éven át (4 héttől 4,5 évig) kezelt súlyos, refrakter eosinophiliás asthmás betegeknél (n = 998).

Súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő, 6-11 éves gyermekeknél, akiknek 52 héten át 4 hetente adtak subcutan mepolizumabot, a vér eosinophil sejtszám geometriai átlagértéke 40 mg dózis esetében (<40 kg-os testtömegűek) a kiindulási 306 sejt/mikroliter értékről (n = 16) az 52. hétre 48 sejt/mikroliterre csökkent (n = 15), míg 100 mg dózisonál (≥ 40 kg-os testtömegűek) a vér eosinophil sejtszám geometriai átlagértéke 331 sejt/mikroliterről 44 sejt/mikroliterre csökkent (n = 10), ami a kiindulási értékekhez viszonyítva 85%-os, illetve 87%-os csökkenést jelent.

Felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél ilyen nagyságrendű csökkenést 4 hetes kezelésen belül figyeltek meg.

Immunogenitás

A fehérje- és peptid típusú gyógyszerek potenciális immunogén tulajdonságaival összhangban a betegek a kezelés során antitesteket termelhetnek a mepolizumab ellen. A placebo-kontrollos vizsgálatokban 100 mg subcutan dózissal kezelt 260 felnőtt és serdülőkorú beteg közül legalább egy mepolizumab dózis beadását követően 15 esetben (6%) figyeltek meg kimutatható anti-mepolizumab antitestszinteket.

A nyílt elrendezésű, kiterjesztéses vizsgálatokban medián értékben 2,8 éven át (4 héttől 4,5 évig) kezelt súlyos, refrakter eosinophil asthmás betegeknél (n = 998) a mepolizumab immunogenicitási profilja hasonló volt ahhoz, mint amit a placebo-kontrollos vizsgálatokban megfigyeltek.

Súlyos, refrakter eosinophiliás asthmában szenvedő 6-11 éves gyermekek a vizsgálat kezdeti, rövid fázisában adott legalább egy 40 mg (< 40 kg testtömegűek) subcutan, illetve legalább egy 100 mg (≥ 40 kg testtömegűek) subcutan dózist követően a 35 betegből 2 esetben (6%) észleltek kimutatható anti-mepolizumab antitestszinteket. A vizsgálat hosszú időtartamú fázisában egyetlen gyermeknél sem észleltek kimutatható anti-mepolizumab antitest szintet. Neutralizáló antitesteket egy felnőtt betegnél észleltek. Az anti-mepolizumab antitestek a betegek többségénél nem befolyásolták észrevehető módon a mepolizumab

farmakokinetikáját és farmakodinamikáját, és nem volt bizonyíték az antitest titerek, valamint a vér eosinophil sejtek számának változása közötti összefüggésre.

Klinikai hatásosság

A mepolizumab hatásosságát eosinophil gyulladással járó súlyos asthmában szenvedő beteg célcsoport kezelésében 3 randomizált, kettősvak, párhuzamos csoportos, 24-52 hét közötti időtartamú klinikai vizsgálatban értékelték 12 éves vagy idősebb betegeknél. Ezeknél a betegeknél vagy nem sikerült kontrollálni az asthmát az akkori standard kezeléssel (az előző 12 hónapban legalább két súlyos exacerbatio következett be), beleértve legalább a nagy dóziszú inhalált kortikoszteroidok (ICS), valamint további fenntartó kezelés(ek) alkalmazását, vagy szisztémás kortikoszteroid-dependensek voltak. A további fenntartó kezelések közé tartoztak a hosszú hatástartamú béta₂-adrenerg agonisták (LABA), leukotrién-antagonisták, hosszú hatástartamú muszkarin-antagonisták (LAMA), teofilin és per os kortikoszteroidok (OCS).

A két exacerbatiós vizsgálatba (MEA112997 és MEA115588) összesen 1192 beteget válogattak be, akik 60%-a nő, a betegek átlagéletkora 49 (12-82) év volt. A fenntartó OCS kezelést kapó betegek aránya a két vizsgálat fenti sorrendjében 31%, illetve 24% volt. A betegekkel kapcsolatban feltétel volt az előző 12 hónap során kettő vagy több, orális vagy szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő súlyos asthma exacerbatio a kórtörténetben és csökkent kiindulási tüdőfunkció (bronchodilatator alkalmazása előtt mért < 80% FEV₁ felnőtteknél és < 90% FEV₁ serdülőknél). Az előző évben az exacerbatiók számának átlagértéke 3,6, míg a bronchodilatator alkalmazása előtti FEV₁ érték 60% volt. A betegek a vizsgálat folyamán tovább alkalmazták az addigi asthma ellenes gyógyszereiket.

A MEA115575 *per os* kortikoszteroid-megtakarító vizsgálatba összesen 135 beteget válogattak be (55%-uk nő, a betegek átlagéletkora 50 év volt), akik napi (5-35 mg/nap) OCS- és nagy dóziszú ICS-, valamint további fenntartó gyógyszerrel történő kezelésben részesültek.

A dózistartományt vizsgáló MEA112997 (DREAM) hatásossági vizsgálat

A MEA112997 randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportos, multicentrumos, 52 hetes időtartamú, 616, súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő beteg részvételével végzett vizsgálatban a mepolizumab a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette az asthma exacerbatiók (az asthma romlása, ami orális/szisztémás kortikoszteroidot és/vagy hospitalizációt és/vagy sürgősségi osztályon történő kezelést igényel) számát 75 mg, 250 mg, illetve 750 mg intravénás dózis alkalmazása mellett (lásd 1. táblázat).

1. táblázat: A klinikailag jelentős exacerbatiók gyakorisága az 52. héten a beválogatás szerinti (intent to treat) populációban

	Intravénás mepolizumab			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Exacerbatiós ráta/év	1,24	1,46	1,15	2,40
Százalékos csökkenés	48%	39%	52%	
Gyakorisági arány (95% CI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61(0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-érték	<0,001	<0,001	<0,001	-

Az exacerbatiók számának csökkenését vizsgáló MEA115588 (MENZA) vizsgálat

A MEA 115588 egy randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportos, multicentrumos vizsgálat volt, amely a kiegészítő terápiaként alkalmazott mepolizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte 576 súlyos refrakter asthmás betegnél, amelyben a perifériás eosinophilszám a kezelés kezdetén vagy 150 sejt/mikroliter vagy ennél magasabb, vagy a megelőző 12 hónapban vagy 300 sejt/mikroliter vagy ennél magasabb volt.

A betegek 100 mg mepolizumabot kaptak subcutan, 75 mg mepolizumabot intravénásan, vagy placebót 4 hetente egyszer, 32 héten át. Elsődleges végpontként a klinikailag jelentős asthma exacerbatiók gyakorisága szolgált és ennek csökkenése a placebohoz képest mindkét mepolizumab kezelési karban statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,001$). A 2. táblázat ismerteti a MEA115588 vizsgálat elsődleges végpontjának és másodlagos végpontjainak eredményeit a subcutan mepolizumabbal, illetve a placebóval kezelt betegeknél.

2. táblázat: Az elsődleges és másodlagos végpontokban mért eredmények a 32. héten a beválasztás szerinti (intent to treat) populációban (MEA115588)

	Mepolizumab (100 mg s.c.) N = 194	Placebo N = 191
Elsődleges végpont		
A klinikailag jelentős exacerbatiók gyakorisága		
Exacerbatiós ráta/év	0,83	1,74
A csökkenés százalékos értéke	53%	–
Gyakorisági arány (95% CI)	0,47 (0,35, 0,64)	
p-érték	<0,001	
Másodlagos végpontok		
A hospitalizációt/sürgősségi osztályon történő ellátást igénylő exacerbatiók gyakorisága		
Exacerbatiós ráta/év	0,08	0,20
A csökkenés százalékos értéke	61%	–
Gyakorisági arány (95% CI)	0,39 (0,18, 0,83)	
p-érték	0,015	
A hospitalizációt igénylő exacerbatiók gyakorisága		
Exacerbatiós ráta/év	0,03	0,10
A csökkenés százalékos értéke	69%	–
Gyakorisági arány (95% CI)	0,31 (0,11, 0,91)	
p-érték	0,034	
A bronchodilatator alkalmazása előtti FEV₁ (ml) a 32. héten		
Kiindulási érték (SD)	1730 (659)	1860 (631)
A változás átlagértéke a kiindulási értékhez képest (SE)	183 (31)	86 (31)
Különbség (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11, 184)	
p-érték	0,028	
St. George Légzőszervi Kérdőív (SGRQ) a 32. héten		
Kiindulási érték (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
A változás átlagértéke a kiindulási értékhez képest (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Különbség (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2, -3,8)	
p-érték	<0,001	

Az exacerbatiós ráta csökkenése a kiindulási vér eosinophilszámok alapján

A 3. táblázat a két exacerbatiós vizsgálat (MEA112997 és MEA115588) kombinált analízisének eredményeit tartalmazza a kiindulási vér eosinophilszámok alapján. A placebo karban megnőtt az exacerbatiók aránya, megemelkedett kiindulási vér eosinophilszám mellett. A csökkenés aránya a mepolizumab esetében magasabb volt a magas vér eosinophilszámmal rendelkező betegeknél.

3. táblázat: A klinikailag szignifikáns exacerbatiók arányának kombinált analízise a kiindulási vér eosinophilszám alapján a súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő betegeknél

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N = 538	Placebo N = 346
MEA112997+MEA115588		
<150 sejt/mikroliter		
n	123	66
Exacerbatiós ráta/év	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Gyakorisági arány (95% CI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150 – <300 sejt/mikroliter		
n	139	86
Exacerbatiós ráta/év	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Gyakorisági arány (95% CI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300 – <500 sejt/mikroliter		
n	109	76
Exacerbatiós ráta/év	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Gyakorisági arány (95% CI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥500 sejt/mikroliter		
n	162	116
Exacerbatiós ráta/év	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Gyakorisági arány (95% CI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Orális kortikoszteroid csökkentő MEA115575 (SIRIUS) vizsgálat

A MEA115575 vizsgálat a 100 mg subcutan adott mepolizumab hatását értékelte az orális kortikoszteroid (OCS) fenntartó kezelés szükségének csökkenésére a súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő betegek asthma kontrolljának fenntartása mellett. A betegeknél a kezelés kezdetén ≥ 150 sejt/mikroliter vagy a szűrés előtti 12 hónapban ≥ 300 sejt/mikroliter eosinophilszámuk volt a vérben. A betegek a kezelési időszak egészén át 4 hetente egyszer mepolizumabot vagy placebót kaptak. A vizsgálat során folytatták addigi asthma ellenes gyógyszereik szedését az OCS dózisok kivételével, amelyet az OCS-csökkentési szakaszban (4–20. hét) 4 hetente csökkentettek mindaddig, amíg az asthma kontrollja fennmaradt.

Összesen 135 beteget válogattak be: átlagéletkoruk 50 év, 55%-uk nő volt, 48%-uk legalább 5 éven át kapta az orális szteroid-kezelést. A prednizon-ekvivalens dózis kiindulási átlagértéke kb. 13 mg/nap volt.

Elsődleges végpontként a napi OCS dózis százalékos csökkenése szolgált (20.–24. hét) az asthma kontroll fennmaradása mellett, meghatározott dóziscsökkentési kategóriák szerinti lebontásban (lásd 4. táblázat). Az előre meghatározott kategóriák százalékban kifejezett csökkenés értékeit tartalmazták a prednizon dózis 90-100%-os csökkenésétől a csökkenés hiányáig az optimalizációs fázis végétől. A mepolizumab és a placebo értékek különbsége statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,008$).

4. táblázat: Az elsődleges és a másodlagos végpontok eredményei a MEA115575 vizsgálatban

	„Intent to treat” populáció	
	Mepolizumab (100 mg subcutan) N = 69	Placebo N = 66
Elsődleges végpont		
Az OCS dózis a kiindulási értékhez viszonyított csökkentésének százalékos értéke (20–24. hét)		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
Nincs OCS dóziscsökkenés / az asthma kontroll hiánya / a kezelés abbahagyása	25 (36%)	37 (56%)
Esélyhányados (95% CI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-érték	0,008	
Másodlagos végpontok (20–24. hét)		
A napi OCS dózis csökkentése 0 mg/nap értékig	10 (14%)	5 (8%)
Esélyhányados (95% CI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-érték	0,414	
A napi OCS dózis csökkentése ≤5mg/napig	37 (54%)	21 (32%)
Esélyhányados (95% CI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-érték	0,025	
A napi OCS dózis százalékos csökkentésének medián értéke a kiindulási értéktől (95% CI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
A különbség medián értéke (95% CI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-érték	0,007	

Nyílt elrendezésű, kiterjesztéses vizsgálatok súlyos, refrakter eosinophil asthmában: MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) és 201312 (COSMEX)

A Nucala hosszú időtartamú hatásossági profilja a MEA115666, MEA115661 és 201312 nyílt elrendezésű, kiterjesztéses vizsgálatokban, a medián értékben 2,8 éven át (4 héttől 4,5 évig) kezelt súlyos, refrakter eosinophil asthmás betegeknek (n=998) általánosságban összhangban volt a 3 placebo-kontrollos vizsgálatban megfigyeléssel.

Gyermekek és serdülők

Súlyos refrakter eosinophiliás asthma

A MEA115588 vizsgálatban, valamint a 200862 kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatban 34 serdülőkorú (12-17 éves) beteg vett részt. Ebből a 34 betegből 12 kapott placebót, 9 beteg 75 mg mepolizumabot intravénásan, és 13 beteg 100 mg mepolizumabot subcutan. Ezeknek a vizsgálatoknak a kombinált analízisében a mepolizumab-kezelést követően serdülőknél a klinikailag jelentős exacerbációk 40%-os csökkenését figyelték meg a placebohoz képest (ráta-arány: 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Subcutan alkalmazást követően asthmás betegeknél a mepolizumab hozzávetőlegesen dózisarányos farmakokinetikát mutatott a 12,5 mg – 250 mg-os dózistartományban.

Felszívódás

Egészséges egyének vagy asthmás betegek esetében végzett subcutan beadást követően a mepolizumab lassan szívódott fel, a csúcskoncentráció kialakulásához szükséges, 4–8 nap közötti medián időtartammal (T_{max}).

Egyetlen, a hastájékbba, a combba vagy a karba subcutan beadott mepolizumab abszolút biohasznosulása egészséges egyéneknél sorrendben 64%, 71%, illetve 75% volt. Asthmás betegeknél a karba subcutan beadott mepolizumab abszolút biohasznosulása 74-80% közötti volt. A 4 hetente ismétlődő subcutan beadást követően a dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül kétszeres mértékű felhalmozódást észleltek.

Eloszlás

Egyszeri intravénás alkalmazást követően asthmás betegeknél a mepolizumab megoszlási térfogatának átlagértéke 55–85 ml/kg.

Biotranszformáció

A mepolizumab humanizált IgG1 monoklonális antitest, amelyet a szervezetben széles körben meglévő proteolitikus enzimek bontanak le, így a biotranszformáció nem korlátozódik a májszövetre.

Elimináció

Asthmás betegeknek adott egyszeri intravénás dózist követően a szisztémás clearance (CL) átlagértéke 1,9-3,3 ml/nap/kg, míg a terminális féleletidő átlagértéke kb. 20 nap volt. A mepolizumab subcutan beadását követően a terminális féleletidő ($t_{1/2}$) átlagértéke 16-22 nap volt. A populáció-farmakokinetikai analízisben a mepolizumab szisztémás clearance becsült értéke 3,1 ml/nap/kg volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekekre vonatkozóan korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésre a (59 eosinophil oesophagitisben szenvedő, illetve 55 súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő beteg). Az intravénás mepolizumab farmakokinetikáját populáció-farmakokinetikai analízissel értékelték egy pediátriai vizsgálatban, amelyben 2-17 éves, eosinophil oesophagitisben szenvedő beteg vett részt. A gyermekkori farmakokinetika nagyrészt előrejelezhetőnek bizonyult a felnőtt értékekből, a testtömeg figyelembevételével. A mepolizumab farmakokinetikája a fázis 3 vizsgálatokban résztvevő súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő serdülőknél összhangban volt a felnőttekével (lásd 4.2 pont).

A gyermekekre vonatkozó, subcutan adagolást követő farmakokinetikát 6-11 éves, súlyos refrakter eosinophil asthmában szenvedő betegeknél egy 12 hetes időtartamú nyílt elrendezésű, nem kontrollált vizsgálatban értékelték. A testtömeg és a biohasznosulás figyelembevételével a gyermekkori farmakokinetika nagy általánosságban összhangban volt azzal, amit a felnőtteknél és serdülőknél tapasztaltak. Az abszolút subcutan biohasznosulás teljes volt, szemben a felnőtteknél és serdülőknél észlelt 76%-os értékkel. A (<40 kg-os testtömegű gyermekeknél alkalmazott) 40 mg-os subcutan dózist követő expozíció a felnőtteknek adott 100 mg dózissal összehasonlításban 1,32-szoros, míg a (≥40 kg-os testtömegű gyermekeknél alkalmazott) 100 mg-os subcutan dózist követő expozíció ugyanezen összehasonlításban 1,97-szoros mértékű volt.

Egy, 6-11 éves, 15-70 kg-os széles testtömeg-tartományba eső gyermekeknél 4 hetente subcutan 40 mg-os dózist alkalmazó adagolási rend farmakokinetikai modellezési és szimulációs vizsgálata azt jelezte előre, hogy emellett az adagolási rend mellett az expozíció átlagban a 100 mg-ot kapó felnőtteknél észlelt expozíció 38%-án belül marad. Ezt az adagolási rendet a mepolizumab széles terápiás indexe miatt elfogadhatónak tekintik.

Különleges betegcsoportok

Idős (≥65 éves) betegek

Korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésre idős (≥65 éves) betegek körében, az összes klinikai vizsgálatot figyelembe véve (N=90). Azonban a populáció-farmakokinetikai analízisben nem észleltek arra utaló jelet, hogy az életkornak (12–82 év között) hatása lenne a mepolizumab farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat a vesekárosodás mepolizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról. A populáció-farmakokinetikai analízisek alapján nem szükséges a dózis módosítása 50-80 ml/perc kreatinin clearance értékkel rendelkező betegeknél. Korlátozott számú adat áll rendelkezésre az 50 ml/perc alatti kreatinin clearance értékű betegekre vonatkozóan.

Májkárosodás

Nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat a májkárosodás mepolizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról. Mivel a mepolizumabot a szervezetben széles körben előforduló proteolitikus enzimek bontják le, a lebontás nem korlátozódik a májszövetre, nem valószínű, hogy a májfunkció változásának bármilyen hatása lenne a mepolizumab eliminációjára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel a mepolizumab egy monoklonális antitest, genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Állatokra vonatkozó toxikológia és/vagy farmakológia

A majmokon végzett hagyományos farmakológiai biztonságossági, illetve ismételt dózistoxicitási, vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Majmoknak intravénásan és subcutan történt alkalmazása összefüggést mutatott csökkent perifériás és a tüdőbeli eosinophil számokkal, toxikológiai észleletek nélkül.

Az eosinophil sejtekről úgy gondolják, hogy kapcsolatban állnak bizonyos parazitafertőzésekre adott immunológiai válaszreakciókkal. Anti IL-5 antitesttel kezelt vagy genetikailag IL-5, illetve eosinophil hiányos egérrel végzett vizsgálatokban nem mutattak ki károsodást a parazitafertőzések leküzdésében. Ezen megfigyelések humán jelentősége nem ismert.

Termékenység

Egy egereknél IL-5-gátló hatással bíró analóg antitesttel egereken végzett termékenységi és általános reprodukció-toxicitási vizsgálatban nem észlelték a termékenység károsodását. Ez a vizsgálat nem terjedt ki az ellésre, illetve az első utódnemzedék értékelésére.

Terhesség

Majmokban a mepolizumabnak nem volt hatása a terhességre, illetve az utódállatok embrionális/fötális és posztnatális fejlődésére (beleértve az immunfunkciót is). Nem végeztek vizsgálatokat a belső szervek, illetve a csontváz malformációjával kapcsolatban. Cynomolgus majmokon szerzett adatok azt igazolják, hogy a mepolizumab átjutott a vér-placenta gáton. A mepolizumab koncentrációja az ellést követően több hónapon át kb. 1,2–1,4-szer nagyobb volt az utódállatokban, mint az anyaállatokban, és nem gyakorolt hatást az utódállatok immunrendszerére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
dinátrium-hidrogénfoszfát-heptahidrát
poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

A feloldást követően

A feloldott gyógyszer kémiai és fizikai stabilitását 8 órás időtartamban igazolták 30°C alatti tárolás esetén.

Mikrobiológiai szempontból, kivéve, ha a feloldás módja kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát, a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a feloldást követő tárolási időkért és körülményekért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az injekciós üveg a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tiszta, színtelen, 10 ml-es, I-es típusú injekciós üveg bromobutil gumidugóval, szürke alumínium kupakkal és lepatintható műanyag koronggal lezárva, amely 100 mg port tartalmaz oldatos injekcióhoz.

Kiszerelések:

1 db injekciós üveg.

Gyűjtőcsomagolás 3 db (3x1 db) injekciós üveggel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A feloldást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

Útmutató az egyes injekciós üvegek tartalmának feloldásához

1. **Oldja fel az injekciós üveg tartalmát 1,2 ml steril, injekcióhoz való vízben**, lehetőleg egy 2-3 ml-es fecskendő és egy 21G átmérőjű injekciós tű segítségével. A steril víz sugarát merőlegesen, a liofilizált korong közepére kell irányítani. Az injekciós üveget a feloldódás során hagyja állva szobahőmérsékleten, 15 másodpercenként 10 másodpercen keresztül finoman, körkörös mozdulatokkal forgatva mindaddig, amíg a por fel nem oldódik.

*Megjegyzés: az elkészített oldatot **tilos rázogatni** az oldódási folyamat során, mert ez hab- vagy csapadékképződéshez vezethet. Az oldódás általában a steril víz hozzáadását követő 5 percen belül teljessé válik, de esetleg hosszabb ideig is eltarthat.*

2. Amennyiben a Nucala feloldásához mechanikus feloldó eszközt (keverőgépet) használnak, a feloldódást legfeljebb 10 percen át, 450 rpm-s forgási sebesség mellett el lehet érni. Alternatívaként, legfeljebb 5 percen át 1000 rpm-vel végzett forgatás is elfogadható.
3. A feloldást követően, a felhasználás előtt a Nucala-t vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tiszta-e, és nem tartalmaz-e szilárd részecskéket. Az oldatnak tisztának vagy opaleszkálónak, színtelennek vagy halvány sárgának, illetve halvány barnának, továbbá látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Apró légbuborékok jelenléte azonban várható és elfogadható. Ha szilárd részecskék maradnak az oldatban, vagy zavaros illetve tejszerű, az oldatot nem szabad felhasználni.
4. Az elkészített oldatot, ha nem használják fel azonnal:
 - napfénytől védett helyen kell tartani,
 - legfeljebb 30°C-on kell tárolni,
 - meg kell semmisíteni, ha nem használják fel az elkészítését követő 8 órán belül.

Útmutató a 100 mg-os dózis beadásához

1. A subcutan beadáshoz lehetőleg 21G-27G x 0,5" (13 mm-es) eldobható tűvel felszerelt 1 ml-es polipropilén fecskendőt kell használni.
2. Közvetlenül a beadás előtt szívjon fel a fecskendőbe 1 ml feloldott Nucala-t. Az elkészített oldatot ne rázogassa a folyamat során, mert ez hab-, illetve csapadékképződéshez vezethet.
3. Adja be az 1 ml-es injekciót (amely megfelel 100 mg mepolizumabnak) subcutan a felkarba, a combba vagy a hasba.

Útmutató a 40 mg-os dózis beadásához

1. Subcutan beadáshoz lehetőleg 21G-27G x 0,5" (13 mm-es) eldobható tűvel felszerelt 1 ml-es polipropilén fecskendőt kell használni.
2. Közvetlenül a beadás előtt szívjon fel a fecskendőbe 0,4 ml feloldott Nucala-t. Az elkészített oldatot ne rázza a folyamat alatt, mert ez hab-, illetve csapadékképződéshez vezethet. A fennmaradó oldatot meg kell semmisíteni.
3. Adja be a 0,4 ml-es injekciót (amely megfelel 40 mg mepolizumabnak) subcutan a felkarba, a combba vagy a hasba.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. december 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. november 19.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.