

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg меполизумаб (mepolizumab). След разтваряне, всеки ml от разтвора съдържа 100 mg меполизумаб.

Меполизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Лиофилизиран бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Nucala е показан за допълващо лечение на тежка рефрактерна еозинофилна астма при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 6 години (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Nucala трябва да се предписва от лекари с опит в диагностиката и лечението на тежка рефрактерна еозинофилна астма.

Дозировка

Възрастни и юноши на и над 12 години

Препоръчителната доза е 100 mg меполизумаб, прилагана подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

Деца на възраст от 6 до 11 години

Препоръчителната доза е 40 mg меполизумаб, прилагана подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

Nucala е предназначен за дългосрочно лечение. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преразглежда в зависимост от оценката на лекаря за тежестта на заболяването на пациента и нивото на контрол на екзацербациите, най-малко веднъж годишно.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Деца на възраст под 6 години

Безопасността и ефикасността на меполизумаб при деца на възраст под 6 години все още не са установени.
Липсват данни.

Деца на възраст от 6 до 17 години

Дозировката на меполизумаб при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тежка рефрактерна еозинофилна астма, е определена на базата на ограничен брой проучвания за ефикасност, фармакокинетични и фармакодинамични проучвания и е подкрепена от данни, получени чрез моделиране и симулация (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Nucala е предназначен само за подкожно инжектиране и трябва да се прилага от медицински специалист. Може да се инжектира в мишницата, бедрото или корема.

Преди приложение прахът трябва да се разтвори и приготвеният разтвор трябва веднага да се използва. За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Всеки флакон меполизумаб трябва да се използва за един пациент, а остатъкът от флакона трябва да се изхвърли.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Екзацербации на астма

Меполизумаб не трябва да се използва за лечение на остри екзацербации на астма.

По време на лечението могат да се проявят нежелани симптоми, свързани с астмата, или да настъпят екзацербации. Пациентите трябва да бъдат информирани да потърсят лекарски съвет, ако симптомите на астмата продължават да бъдат неконтролирани или се влошат след започване на лечението.

Кортикостероиди

Не се препоръчва внезапно преустановяване на приема на кортикостероиди след започване на лечение с меполизумаб. Ако е необходимо намаляване на дозите на кортикостероидите, то трябва да става постепенно и под лекарско наблюдение.

Реакции на свръхчувствителност и реакции, свързани с приложението

След приложение на меполизумаб са настъпили остри системни реакции и системни реакции от забавен тип, включително реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия, уртикария,

ангиоедем, обрив, бронхоспазм, хипотония). Тези реакции обикновено настъпват в рамките на часове след приложението, но в някои случаи имат забавено начало (т.е. обикновено в рамките на няколко дни). Тези реакции може да се проявят за пръв път след продължително лечение (вж. точка 4.8). В случай на реакция на свръхчувствителност, трябва да се започне подходящо лечение, както е клинично показано.

Паразитни инфекции

Еозинофилите могат да участват в имунния отговор към някои хелминтни инфекции. Пациенти с предшестващи хелминтни инфекции трябва да се лекуват преди започване на терапия с меполизумаб. Ако пациентите се заразят, докато са на лечение с меполизумаб и не се повлияват от антихелминтното лечение, трябва да се обмисли временно преустановяване на терапията с меполизумаб.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 100 mg, може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Цитохром P450 ензимите, ефлуксните помпи и протеин-свързващите механизми не участват в клирънса на меполизумаб. Установено е, че повишените нива на проинфламаторни цитокини (напр. IL-6), чрез взаимодействие с техните сродни рецептори върху хепатоцитите, потискат образуването на CYP450 ензими и лекарствени транспортери. Въпреки това, повишаването на системните проинфламаторни маркери при тежка рефрактерна еозинофилна астма е минимално и няма доказателство за алфа експресия на IL-5 рецептора върху хепатоцитите. Затова потенциалът за взаимодействия с меполизумаб се счита за нисък.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на меполизумаб при бременни жени.

Меполизумаб преминава плацентарната бариера при маймуни. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалът за увреждане на човешкия фетус не е известен.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Nucala по време на бременност. Приложението на Nucala при бременни жени трябва да се обмисля, само ако очакваната полза за майката е по-голяма от всеки възможен риск за плода.

Кърмене

Няма данни за екскрецията на меполизумаб в кърмата. При дългоопашати макаци обаче меполизумаб се екскретира в млякото в концентрации, по-малки от 0,5% от тези, установени в плазмата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Nucala, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни по отношение на фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват нежелани реакции върху фертилитета в следствие на анти-IL5 лечението (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nucala не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакцииРезюме на профила на безопасност*Възрастни и юноши*

В плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма, най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са главоболие (20%), реакции на мястото на инжектиране (8%) и болка в гърба (6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции от плацебо-контролирани проучвания, като честотата е определена от данните от участници, получавали подкожно 100 mg меполизумаб (n = 263), и от спонтанни постмаркетингови съобщения.

Налични са данни за безопасност от открити разширени проучвания при пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма (n = 998), лекувани за период с медиана 2,8 години (диапазон от 4 седмици до 4,5 години).

Честотата на нежеланите реакции се определя като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

| Системо-органен клас | Нежелани реакции | Честота |
|---|--|----------------|
| Инфекции и инфестации | Инфекция на долните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища Фарингит | Чести |
| Нарушения на имунната система | Реакции на свръхчувствителност (системни алергични реакции)* Анафилаксия** | Чести Редки |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Много чести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Назална конгестия | Чести |
| Стомашно-чревни нарушения | Болка в горната част на корема | Чести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Екзема | Чести |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Болка в гърба | Чести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Реакции, свързани с приложението (системни реакции от неалергичен тип)*** Локални реакции на мястото на | Чести |

| Системо-органен клас | Нежелани реакции | Честота |
|----------------------|-------------------------|---------|
| | инжектиране Пирексия | |

* Системни реакции, включително свръхчувствителност, са съобщавани с обща честота, сравнима с тази при плацебо. За примери относно съобщени свързани прояви и описание на времето до поява вижте точка 4.4.

** От спонтанни постмаркетингови съобщения

*** Най-честите прояви, свързани със съобщения за системни реакции от неалергичен тип, свързани с приложението, са обрив, зачервяване и миалгия. Тези прояви са докладвани рядко и при <1% от лицата, получавали подкожно 100 mg меполизумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Локални реакции на мястото на инжектиране

В плацебо-контролирани проучвания честотата на локалните реакции на мястото на инжектиране със 100 mg меполизумаб, прилаган подкожно и с плацебо е съответно 8% и 3%. Всички тези реакции не са сериозни, леки до умерени по тежест и по-голяма част преминават за няколко дни. Локални реакции на мястото на инжектиране настъпват предимно в началото на лечението и в рамките на първите 3 инжекции с по-малко съобщения при прилагане на последващите инжекции. Най-честите прояви, съобщавани при тези реакции, включват болка, зачервяване, подуване, сърбеж и чувство за парене.

Педиатрична популация

Тридесет и седем юноши (на възраст 12-17 години) са включени в четири плацебо-контролирани проучвания (25 са лекувани с меполизумаб интравенозно или подкожно) с продължителност от 24 до 52 седмици. Тридесет и шест педиатрични пациенти (на възраст 6-11 години) са получавали меполизумаб подкожно в открито проучване в продължение на 12 седмици. След прекъсване на лечението за 8 седмици, 30 от тези пациенти, са получавали меполизумаб в продължение на още 52 седмици. Профилът на безопасност е сходен с този, наблюдаван при възрастни. Не са установени допълнителни нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В едно клинично изпитване са приложени интравенозно единични дози до 1 500 mg на пациенти с еозинофилно заболяване без данни за дозозависима токсичност.

Няма специфично лечение при предозиране с меполизумаб. При предозиране, пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение със съответно проследяване при необходимост.

Последващите мерки трябва да са в съответствие с клиничната практика или както се препоръчва от националния център по отравяния, при наличие на такъв център.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, други системни лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, АТС код: R03DX09.

Механизъм на действие

Меполизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло (IgG1, капа), което таргетира с висок афинитет и специфичност човешки интерлевкин-5 (IL-5). IL-5 е основният цитокин, отговорен за растежа и диференциацията, привличането, активирането и преживяемостта на еозинофилите. Меполизумаб инхибира биоактивността на IL-5 с наномоларен потенциал, чрез блокиране на свързването на IL-5 с алфа веригата на IL-5-рецепторния комплекс, експресиран на повърхността на еозинофилната клетка. По този начин той инхибира предаването на сигнали от IL-5 и намалява производството и преживяемостта на еозинофилите.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма (възрастни/юноши), след подкожно приложение на доза от 100 mg на всеки 4 седмици в продължение на 32 седмици, средно геометричният брой на еозинофилите в кръвта намалява от 290 на изходно ниво до 40 клетки/ μ l на 32-ра седмица (n = 182), намаление с 84% в сравнение с плацебо. Това намаление на еозинофилите в кръвта се запазва при пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма (n=998), лекувани за период с медиана 2,8 години (диапазон от 4 седмици до 4,5 години) в открити разширени проучвания.

При деца на възраст от 6 до 11 години с тежка рефрактерна еозинофилна астма, меполизумаб е прилаган подкожно на всеки 4 седмици в продължение на 52 седмици, средно геометричният брой на еозинофилите в кръвта намалява от 306 на изходно ниво (n=16) до 48 на 52-ра седмица (n=15), след приложение на 40 mg (за телесно тегло < 40 kg), а след приложение на 100 mg (за телесно тегло \geq 40 kg) намалява от 331 до 44 клетки/ μ l (n=10), намаление от изходно ниво съответно с 85% и 87%. При възрастни, юноши и деца това намаление се наблюдава в рамките на 4 седмици лечение.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на протеинните и пептидни лекарствени продукти, след лечение пациентите може да образуват антитела срещу меполизумаб. При плацебо-контролираните изпитвания 15/260 (6%) от възрастните и юношите, лекувани с доза от 100 mg, приложена подкожно, имат забележимо количество антитела срещу меполизумаб след като са получили поне една доза меполизумаб.

Профилът на имуногенност на меполизумаб при пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма (n=998), лекувани за период с медиана 2,8 години (диапазон от 4 седмици до 4,5 години) в открити разширени проучвания, е подобен на този наблюдаван при плацебо-контролирани проучвания. Деца на възраст от 6 до 11 години с тежка рефрактерна еозинофилна астма след 40 mg подкожно (за телесно тегло < 40 kg) или 100 mg подкожно (за телесно тегло \geq 40 kg), 2/35 (6%), имат забележимо количество антитела срещу меполизумаб след като са получили поне една доза меполизумаб по време на първоначалната кратка фаза на проучването. Нито едно дете не е имало забележимо количество антитела срещу меполизумаб по време на дългосрочната фаза на проучването. При един възрастен участник са установени неутрализиращи антитела. При по-голямата част от пациентите антителата срещу меполизумаб не оказват значимо въздействие върху фармакокинетиката и

фармакодинамиката на меполизумаб и няма доказателства за връзка между титрите на антителата и промяната на нивото на еозинофилите в кръвта.

Клинична ефикасност

В 3 рандомизирани, двойнослепи, паралелногрупови клинични проучвания с продължителност между 24-52 седмици, при пациенти на възраст на и над 12 години е оценена ефикасността на меполизумаб при лечението на таргетна група пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма. При тези пациенти симптомите на астмата или остават неконтролирани (най-малко две тежки екзацербации в предходните 12 месеца) на фона на тяхното настоящо стандартно лечение, включващо най-малко високи дози инхалаторни кортикостероиди (ИКС) плюс допълнително(и) поддържащо(и) лечение(я), или са зависими от системни кортикостероиди. Допълнителните поддържащи лечения включват дългодействащи бета₂-адренергични агонисти (ДДБА), левкотриенови модификатори, дългодействащи мускаринови антагонисти (ДДМА), теофилин и перорални кортикостероиди (ПКС).

Двете проучвания MEA112997 и MEA115588, изучаващи екзацербациите, включват общо 1 192 пациенти, 60% жени, със средна възраст 49 години (диапазон 12-82). Делът на пациентите на поддържаща терапия с ПКС е съответно 31% и 24%. Било е необходимо пациентите да имат анамнеза за две или повече тежки екзацербации на астма, изискващи лечение с перорален или системен кортикостероид през последните 12 месеца, и намалена белодробна функция на изходно ниво (предбронходилаторно $FEO_1 < 80\%$ при възрастни и $< 90\%$ при юноши). Средният брой на екзацербациите през предходната година е 3,6, а средното предвидено предбронходилаторно FEO_1 е 60%. По време на проучванията, пациентите са продължили да приемат настоящото си лечение за астма.

В проучването за намаляване на приложението на перорални кортикостероиди MEA115575 са включени общо 135 пациенти (55% са жени; средна възраст 50 години), които са лекувани всеки ден с ПКС (5-35 mg дневно) и с високи дози ИКС плюс допълнително поддържащо лечение.

Проучване за ефикасност с варираща доза MEA112997 (DREAM)

В MEA112997, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово, многоцентрово проучване с продължителност 52 седмици, проведено при 616 пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма, меполизумаб значително намалява клинично значимите екзацербации на астма (определени като влошаване на астмата, налагащо употреба на перорални/системни кортикостероиди и/или хоспитализация и/или посещение в отделение за спешна помощ) с дози от 75 mg, 250 mg или 750 mg, приложени интравенозно, в сравнение с плацебо (вж. Таблица 1).

Таблица 1: Честота на клинично значимите екзацербации на 52-ра седмица при intent to treat (ITT) популацията

| | Меполизумаб, прилаган интравенозно | | | Плацебо n = 155 |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | 75 mg n = 153 | 250 mg n = 152 | 750 mg n = 156 | |
| Честота на екзацербации/година | 1,24 | 1,46 | 1,15 | 2,40 |
| Процентно намаление | 48% | 39% | 52% | |
| Съотношение на честотата (95% CI) | 0,52 (0,39; 0,69) | 0,61 (0,46; 0,81) | 0,48 (0,36; 0,64) | |
| p-стойност | <0,001 | <0,001 | <0,001 | - |

Проучване за намаляване на броя на екзацербациите MEA115588 (MENZA)

MEA115588 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово, многоцентрово проучване, което оценява ефикасността и безопасността на меполизумаб като допълваща терапия при 576 пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма, дефинирана като брой на еозинофилите в периферната кръв по-голям или равен на 150 клетки/ μ l при започване на лечението или по-голям или равен на 300 клетки/ μ l през последните 12 месеца.

В продължение на 32 седмици пациентите получават 100 mg меполизумаб, прилаган подкожно, 75 mg меполизумаб, прилаган интравенозно, или лечение с плацебо веднъж на всеки 4 седмици. Първичната крайна точка е честотата на клинично значимите екзацербации на астмата, а намаляването на екзацербациите при двете рамена на лечение с меполизумаб са статистически значими в сравнение с плацебо ($p < 0,001$). В таблица 2 са представени резултатите по отношение на първичната и вторичните крайни точки при пациенти, лекувани с меполизумаб, прилаган подкожно или с плацебо.

Таблица 2: Резултати от първичната и вторичните крайни точки на 32-ра седмица при intent to treat популацията (MEA115588)

| | Меполизумаб 100 mg (подкожно) N = 194 | Плацебо N = 191 |
|--|---|--------------------|
| Първична крайна точка | | |
| Честота на клинично значими екзацербации | | |
| Честота на екзацербации за една година | 0,83 | 1,74 |
| Процентно намаление Съотношение на честотата (95% CI) | 53% 0,47 (0,35; 0,64) | - |
| p-стойност | < 0,001 | |
| Вторични крайни точки | | |
| Честота на екзацербациите, изискващи хоспитализации/посещения в отделение за спешна помощ | | |
| Честота на екзацербации за една година | 0,08 | 0,20 |
| Процентно намаление Съотношение на честотата (95% CI) | 61% 0,39 (0,18; 0,83) | - |
| p-стойност | 0,015 | |
| Честота на екзацербациите, изискващи хоспитализация | | |
| Честота на екзацербации за една година | 0,03 | 0,10 |
| Процентно намаление Съотношение на честотата (95% CI) | 69% 0,31 (0,11; 0,91) | - |
| p-стойност | 0,034 | |
| Предбронходилататорно ФЕО₁ (ml) на 32-ра седмица | | |
| Изходна стойност (SD) | 1 730 (659) | 1 860 (631) |
| Средна промяна от изходното ниво (SE) | 183 (31) | 86 (31) |
| Разлика (меполизумаб | 98 | |

| | | |
|--|---------------|-------------|
| спрямо плацебо) | | |
| 95% CI | (11, 184) | |
| p-стойност | 0,028 | |
| Респираторен въпросник на университета Св. Георги (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) на 32-ра седмица | | |
| Изходна стойност (SD) | 47,9 (19,5) | 46,9 (19,8) |
| Средна промяна от изходното ниво (SE) | -16,0 (1,1) | -9,0 (1,2) |
| Разлика (меполизумаб спрямо плацебо) | -7,0 | |
| 95% CI | (-10,2; -3,8) | |
| p-стойност | < 0,001 | |

Намаляване на честотата на екзацербациите в зависимост от броя на еозинофилите в кръвта на изходно ниво

Таблица 3 показва резултатите от комбиниран анализ на две проучвания, изучаващи екзацербациите (MEA112997 и MEA115588) в зависимост от броя на еозинофилите в кръвта на изходно ниво. Честотата на екзацербациите при рамото на плацебо се повишава с повишаването на броя на еозинофилите в кръвта на изходно ниво. Намалението на честотата при лечение с меполизумаб е по-голямо при пациенти с по-висок брой на еозинофилите в кръвта.

Таблица 3: Комбиниран анализ на честотата на клинично значими екзацербации в зависимост от броя на еозинофилите в кръвта на изходно ниво при пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма

| | Меполизумаб 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538 | Плацебо N=346 |
|--|--|------------------|
| МЕА112997+МЕА115588 | | |
| <150 клетки/μl | | |
| брой (n) | 123 | 66 |
| Честота на екзацербации за една година | 1,16 | 1,73 |
| Меполизумаб спрямо плацебо | | |
| Съотношение на честотата (95% CI) | 0,67 (0,46; 0,98) | --- |
| 150 до <300 клетки/μl | | |
| брой (n) | 139 | 86 |
| Честота на екзацербации за една година | 1,01 | 1,41 |
| Меполизумаб спрямо плацебо | | |
| Съотношение на честотата (95% CI) | 0,72 (0,47; 1,10) | --- |
| 300 до <500 клетки/μl | | |
| брой (n) | 109 | 76 |
| Честота на екзацербации за една година | 1,02 | 1,64 |
| Меполизумаб спрямо плацебо | | |
| Съотношение на честотата (95% CI) | 0,62 (0,41; 0,93) | --- |
| ≥500 клетки/μl | | |
| брой (n) | 162 | 116 |
| Честота на екзацербации за една година | 0,67 | 2,49 |
| Меполизумаб спрямо плацебо | | |
| Съотношение на честотата (95% CI) | 0,27 (0,19; 0,37) | --- |

Проучване за намаляване на приложението на перорални кортикостероиди MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 оценява ефекта на 100 mg меполизумаб, приложен подкожно, върху намаляването на необходимостта от използване на поддържащи перорални кортикостероиди (ПКС) като същевременно се поддържа контрол върху симптомите на астмата при лица с тежка рефрактерна еозинофилна астма. Пациентите са имали брой на еозинофилите в кръвта $\geq 150/\mu\text{l}$ на изходно ниво или брой на еозинофилите в кръвта $\geq 300/\mu\text{l}$ по време на 12-те месеца преди скрининга. През периода на лечение, на пациентите са прилагани меполизумаб или плацебо веднъж на всеки 4 седмици. По време на проучването, пациентите са продължили да приемат настоящото си лечение за астма с изключение на тяхната доза ПКС, която е намалявана на всеки 4 седмици по време на фазата на намаляване на ПКС (седмици 4-20), докато е поддържан контрол върху симптомите на астмата.

Включени са общо 135 пациенти: средната възраст е 50 години, 55% са жени, а 48% са получавали перорална кортикостероидна терапия в продължение на най-малко 5 години. Средната еквивалентна доза преднизон на изходно ниво е приблизително 13 mg на ден.

Първичната крайна точка е процентното намаление на дневната доза ПКС (седмици 20-24), като същевременно се поддържа контрол върху симптомите на астмата в съответствие с дефинирани категории за намаляване на дозата (вж. Таблица 4). Предварително дефинираните категории включват процентни намаления, в диапазон от 90-100% намаление, до липса на намаляване на дозата преднизон след края на фазата на оптимизиране. Сравнението между меполизумаб и плацебо е статистически значимо ($p=0,008$).

Таблица 4: Резултати от първичната и вторичните крайни точки в MEA115575

| | ITT Популация | |
|--|--|------------------|
| | Меполизумаб 100 mg (подкожно) N= 69 | Плацебо N= 66 |
| Първична крайна точка | | |
| Процентно намаление на ПКС от изходно ниво (седмици 20-24) | | |
| 90% - 100% | 16 (23%) | 7 (11%) |
| 75% - <90% | 12 (17%) | 5 (8%) |
| 50% - <75% | 9 (13%) | 10 (15%) |
| >0% - <50% | 7 (10%) | 7 (11%) |
| Няма намаление на ПКС/липса на контрол върху симптомите на астмата/прекъсване на лечението | 25 (36%) | 37 (56%) |
| Съотношение на шансовете (95% CI) | 2,39 (1,25; 4,56) | |
| p-стойност | 0,008 | |
| Вторични крайни точки (седмици 20-24) | | |
| Намаляване на дневната доза ПКС до 0 mg/ден | 10 (14%) | 5 (8%) |
| Съотношение на шансовете (95% CI) | 1,67 (0,49; 5,75) | |
| p-стойност | 0,414 | |
| Намаляване на дневната доза ПКС до ≤ 5 mg/ден | 37 (54%) | 21 (32%) |
| Съотношение на шансовете (95% CI) | 2,45 (1,12; 5,37) | |

| | ITT Популация | |
|--|--|-------------------|
| | Меполизумаб 100 mg (подкожно) N= 69 | Плацебо N= 66 |
| р- стойност | 0,025 | |
| Медиана на % намаление на дневната доза ПКС от изходно ниво (95% CI) | 50,0 (20,0; 75,0) | 0,0 (-20,0; 33,3) |
| Медиана на разликата (95% CI) | -30,0 (-66,7; 0,0) | |
| р- стойност | 0,007 | |

Открити разширени проучвания при тежка рефрактерна еозинофилна астма MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) и 201312 (COSMEX)

Дългосрочният профил на ефикасност на меполизумаб при пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма (n=998), лекувани за период с медиана 2,8 години (диапазон от 4 седмици до 4,5 години) в открити разширени проучвания MEA115666, MEA115661 и 201312, като цяло съответства на този при 3-те плацебо-контролирани проучвания.

Педиатрична популация

Тежка рефрактерна еозинофилна астма

В проучване MEA115588 и в двойносляпото плацебо-контролирано проучване 200862, са включени 34 юноши (на възраст от 12 до 17 години). От тези 34 участници: 12 са получавали плацебо, 9 са получавали 75 mg меполизумаб интравенозно, а 13 са получавали 100 mg меполизумаб подкожно. В комбиниран анализ от тези проучвания, е наблюдавано 40% намаление на клинично значимите екзацербации при юноши, след лечение с меполизумаб в сравнение с плацебо (съотношение на честотата 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

5.2 Фармакокинетични свойства

След подкожно приложение при пациенти с астма, меполизумаб проявява приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия интервал от 12,5 mg до 250 mg.

Абсорбция

След подкожно приложение при здрави доброволци или пациенти с астма, меполизумаб се абсорбира бавно с медиана на времето за достигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) в диапазона от 4 до 8 дни.

След еднократно подкожно приложение в областта на корема, бедрото или ръката при здрави доброволци, абсолютната бионаличност на меполизумаб е съответно 64%, 71% и 75%. При пациенти с астма абсолютната бионаличност на меполизумаб, приложен подкожно в ръката, варира от 74-80%. След многократно подкожно приложение на всеки 4 седмици, в стационарно състояние се установява приблизително двукратно кумулиране.

Разпределение

След еднократно интравенозно приложение при пациенти с астма, меполизумаб се разпределя със среден обем на разпределение от 55 до 85 ml/kg.

Биотрансформация

Меполизумаб е хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, което се разгражда от протеолитични ензими, които са широко разпространени в организма и не са ограничени в чернодробната тъкан.

Елиминиране

След еднократно интравенозно приложение при пациенти с астма, средният системен клирънс (CL) варира от 1,9 до 3,3 ml/ден/kg, със среден терминален полуживот приблизително 20 дни. След подкожно приложение на меполизумаб средният терминален полуживот ($t_{1/2}$) варира от 16 до 22 дни. Системният клирънс на меполизумаб, определен при популационния фармакокинетичен анализ, е 3,1 ml/ден/kg.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Има ограничени данни по отношение на фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) във всички клинични проучвания (N = 90). В популационния фармакокинетичен анализ обаче няма индикации за ефект на възрастта върху фармакокинетиката на меполизумаб във възрастовия диапазон от 12 до 82 години.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за изследване на ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на меполизумаб. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не се налага коригиране на дозата при пациенти със стойности на креатининовия клирънс между 50-80 ml/min. Има ограничени данни за пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 50 ml/min.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за изследване на ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на меполизумаб. Тъй като меполизумаб се разгражда от широко разпространените протеолитични ензими, които не са ограничени в чернодробната тъкан, малко вероятно е промените в чернодробната функция да имат някакъв ефект върху елиминирането на меполизумаб.

Педиатрична популация

Налични са ограничени фармакокинетични данни при педиатричната популация (59 участници с еозинофилен езофагит, 55 участници с тежка рефрактерна еозинофилна астма). Фармакокинетиката на меполизумаб за интравенозно приложение е оценена чрез популационен фармакокинетичен анализ в едно педиатрично проучване, проведено при пациенти с еозинофилен езофагит на възраст 2-17 години. Фармакокинетиката при педиатричните пациенти е до голяма степен предвидима на базата на тази при възрастни, след като се вземе предвид телесното тегло. Фармакокинетиката на меполизумаб при пациенти в юношеска възраст с тежка рефрактерна еозинофилна астма, включени в проучвания фаза 3, съответства на данните при възрастни (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката (ФК) при педиатрични пациенти след подкожно приложение при участници на възраст от 6 до 11 години с тежка рефрактерна еозинофилна астма, е изследвана в отворено неконтролирано проучване с продължителност 12 седмици. Фармакокинетиката при педиатрични пациенти до голяма степен съответства на тази при възрастни и юноши, след като се вземе предвид телесното тегло и бионаличността. Абсолютната бионаличност при подкожно приложение изглежда пълна, в сравнение с тази, наблюдавана при възрастни и юноши - 76%. Експозицията след подкожно приложение на 40 mg (за телесно тегло < 40 kg) или 100 mg (за телесно тегло ≥ 40 kg) е 1,32 и 1,97 пъти наблюдаваната при възрастни след приложение на 100 mg.

Изследването чрез ФК моделиране и симулация на схема на прилагане 40 mg подкожно на всеки 4 седмици при деца на възраст от 6 до 11 години и с широк диапазон на теглото от 15-70 kg прогнозира, че експозицията при тази схема на прилагане ще се запази средно в рамките на 38% от тези при възрастните при приложение на 100 mg. Тази схема на прилагане се счита за приемлива поради широкия терапевтичен индекс на меполизумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тъй като меполизумаб е моноклонално антитяло, не са провеждани проучвания за генотоксичност или канцерогенност.

Токсикология и/или фармакология при животни

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност или проучванията за токсичност при многократно приложение при маймуни. Интравенозното и подкожното приложение при маймуни се свързва с намаляване на броя на еозинофилите в периферната кръв и в белите дробове, без токсикологични находки.

Счита се, че еозинофилите са свързани с отговорите на имунната система към някои паразитни инфекции. Проучвания, проведени при мишки, третирани с анти-IL-5 антитела, или с генетичен дефицит на IL-5 или на еозинофили, не са показали увреждане на способността за почистване от паразитни инфекции. Значението на тези находки за хората не е известно.

Фертилитет

Не е наблюдавано увреждане на фертилитета в проучване за фертилитета и общата репродуктивна токсичност при мишки, проведено със сходно антитяло, което инхибира IL-5 при мишки. Това проучване не включва оценка на броя на малките в котилото или функционална оценка на потомството.

Бременност

Меполизумаб не оказва влияние върху бременността или ембрионалното/феталното и постнаталното развитие (включително функцията на имунната система) на потомството при маймуни. Не са провеждани изследвания за вътрешни или скелетни малформации. Данните при дългоопашати макаци показват, че меполизумаб преминава през плацентата. Концентрациите на меполизумаб са били около 1,2-2,4 пъти по-високи при малките, отколкото при майките, в продължение на няколко месеца след раждането и не са оказали влияние върху имунната система на малките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

След разтваряне

Доказана е химичната и физична стабилност на приготвения лекарствен продукт за 8 часа при съхранение под 30°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на приготвяне изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 10 ml от прозрачно, безцветно стъкло тип I, с бромобутилова гумена запушалка и сива алуминиева обкатка, с пластмасова отчупващо се капаче, съдържащ 100 mg прах за инжекционен разтвор.

Видове опаковки:

1 флакон

Групова опаковка, съдържаща 3 (3 опаковки по 1) флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтварянето трябва да се извършва при асептични условия.

Инструкции за разтваряне на всеки флакон

1. **Разтворете съдържанието на флакона с 1,2 ml стерилна вода за инжекции**, за предпочитане използвайки спринцовка от 2 ml до 3 ml и игла 21G. Струята стерилна вода трябва да се насочи вертикално, в центъра на лиофилизираната компактна маса. По време на разтварянето оставете флакона на стайна температура, като внимателно завъртате флакона за 10 секунди с кръгово движение на интервали от 15 секунди до разтваряне на праха.

*Забележка: Приготвеният разтвор **не трябва да се разклаща** по време на процедурата, тъй като това може да доведе до образуване на пяна или до утаяване на лекарствения продукт. Разтварянето обикновено е пълно в рамките на 5 минути след добавяне на стерилната вода, но може да отнеме допълнително време.*

2. Ако за разтваряне на Nucala се използва механичен уред, то може да се извърши чрез въртене при 450 оборота в минута за не повече от 10 минути. Алтернативно, приемливо е въртене при 1 000 оборота в минута за не повече от 5 минути.
3. След разтваряне, Nucala трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и бистрота преди приложение. Разтворът трябва да бъде бистър до опалесциращ, и безцветен до бледожълт или блеодокафяв, без видими частици. Наличието на малки въздушни мехурчета обаче е очаквано и приемливо. Ако в разтвора останат видими частици или ако той изглежда мътен или с цвят на мляко, не трябва да се използва.
4. Ако не се използва веднага, приготвеният разтвор трябва да се:
 - пази от слънчева светлина;
 - съхранява под 30°C, без да се замразява;
 - изхвърли, ако не се използва в рамките на 8 часа след разтварянето.

Инструкции за приложение на доза от 100 mg

1. За подкожно приложение трябва да се използва полипропиленова спринцовка от 1 ml, снабдена с игла за еднократна употреба 21G до 27G x 0,5 инча (13 mm).
2. Непосредствено преди приложение, изтеглете 1 ml от приготвения разтвор Nucala. Не разклащайте приготвения разтвор по време на процедурата, тъй като това може да доведе до образуване на пяна или до утаяване на продукта.
3. Приложете инжекцията от 1 ml (еквивалентен на 100 mg меполизумаб) подкожно в мишницата, бедрото или корема.

Инструкции за приложение на доза от 40 mg

1. За подкожно приложение трябва да се използва полипропиленова спринцовка от 1 ml, снабдена с игла за еднократна употреба 21G до 27G x 0,5 инча (13 mm).
2. Непосредствено преди приложение, изтеглете 0,4 ml от приготвения разтвор Nucala. Не разклащайте приготвения разтвор по време на процедурата, тъй като това може да доведе до образуване на пяна или до утаяване на продукта.
3. Приложете инжекцията от 0,4 ml (еквивалентни на 40 mg меполизумаб) подкожно в мишницата, бедрото или корема.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 2 декември 2015 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.