

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nucala 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.  
Nucala 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Nucala 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα  
Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα του 1 ml περιέχει 100 mg μεπολιζουμάμπης.

Nucala 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml περιέχει 100 mg μεπολιζουμάμπης.

Η μεπολιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)  
Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο έως ανοιχτό καφέ διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nucala ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία για την αντιμετώπιση του σοβαρού ανθεκτικού ηωσινοφιλικού άσθματος σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Nucala θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση του σοβαρού ανθεκτικού ηωσινοφιλικού άσθματος.

#### Δοσολογία

*Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω*

Η συνιστώμενη δόση της μεπολιζουμάμπης είναι 100 mg χορηγούμενη υποδορίως μία φορά κάθε 4 εβδομάδες.

Το Nucala προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση, όπως καθορίζεται από την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και το επίπεδο ελέγχου των παροξύνσεων από τον ιατρό.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

#### *Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών*

Το ενέσιμο διάλυμα Nucala 100 mg σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και το ενέσιμο διάλυμα Nucala 100 mg σε προγεμισμένη σύριγγα δεν ενδείκνυνται για χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Κατάλληλο για χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό είναι το σκεύασμα της κόνεως για ενέσιμο διάλυμα. Η συνιστώμενη δόση της μεπολιζουμάμπης είναι 40 mg χορηγούμενη υποδορίως μία φορά κάθε 4 εβδομάδες.

#### *Παιδιά μικρότερα των 6 ετών*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεπολιζουμάμπης σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Το Nucala σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά για υποδόρια ένεση.

Το Nucala μπορεί να χορηγηθεί από τον ίδιο τον ασθενή ή από τον φροντιστή, εφόσον ο επαγγελματίας υγείας κρίνει ότι αυτό είναι κατάλληλο και ο ασθενής ή ο φροντιστής είναι εκπαιδευμένος στις τεχνικές χορήγησης της ένεσης.

Για χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή, οι συνιστώμενες θέσεις ένεσης είναι η κοιλιακή χώρα ή ο μηρός. Η ένεση του Nucala μπορεί επίσης να χορηγηθεί στο άνω μέρος του βραχίονα από έναν φροντιστή.

Αναλυτικές οδηγίες σχετικά με την υποδόρια χορήγηση του Nucala σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στις οδηγίες χρήσης στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ταυτοποίηση των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφονται σαφώς.

#### Ασθματικοί παροξυσμοί

Το Nucala δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των οξέων παροξύνσεων άσθματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εμφανιστούν σχετιζόμενα με το άσθμα ανεπιθύμητα συμπτώματα ή παροξύνσεις. Θα πρέπει να δίδεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν το άσθμα τους παραμένει μη ελεγχόμενο ή επιδεινωθεί μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Κορτικοστεροειδή

Δεν συνιστάται η απότομη διακοπή των κορτικοστεροειδών μετά την έναρξη της θεραπείας με Nucala. Η μείωση των δόσεων των κορτικοστεροειδών, εάν απαιτείται, θα πρέπει να είναι σταδιακή και να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ιατρού.

## Υπερευαισθησία και σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις

Οξείες και καθυστερημένες συστηματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλαξία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα, βρογχόσπασμος, υπόταση), έχουν εμφανιστεί μετά τη χορήγηση του Nucala. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως παρουσιάζονται εντός μερικών ωρών μετά από τη χορήγηση, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η έναρξή τους καθυστερεί (δηλ., συνήθως εντός μερικών ημερών). Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανιστούν για πρώτη φορά μετά από μακράς διάρκειας θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

## Παρασιτικές λοιμώξεις

Τα ηωσινόφιλα μπορεί να συμμετέχουν στην ανοσολογική ανταπόκριση έναντι ορισμένων ελμινθικών λοιμώξεων. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ελμινθική λοίμωξη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς μολυνθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nucala και δεν ανταποκρίνονται στην ανθελμινθική θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας.

## Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 100 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, οι αντλίες εκροής και οι μηχανισμοί δέσμευσης σε πρωτεΐνες δεν εμπλέκονται στην κάθαρση της μεπολιζουμάμπης. Έχει αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ., IL-6), μέσω της αλληλεπίδρασης με τους συγγενείς υποδοχείς τους στα ηπατοκύτταρα, καταστέλλουν το σχηματισμό ενζύμων του CYP450 και μεταφορέων φαρμάκων, ωστόσο η αύξηση των συστηματικών προ-φλεγμονωδών δεικτών στο σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα είναι ελάχιστη και δεν υπάρχουν ενδείξεις έκφρασης του υποδοχέα α της IL-5 στα ηπατοκύτταρα. Ως εκ τούτου, η πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη μεπολιζουμάμπη θεωρείται χαμηλή.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (λιγότερες από 300 περιπτώσεις έκβασης κύησης) από τη χρήση της μεπολιζουμάμπης σε έγκυες γυναίκες.

Η μεπολιζουμάμπη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα σε πιθήκους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η πιθανότητα πρόκλησης βλάβης στο ανθρώπινο έμβρυο δεν είναι γνωστή.

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Nucala κατά τη διάρκεια της κύησης. Η χορήγηση Nucala σε εγκύους θα πρέπει να εξετάζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της μεπολιζουμάμπης στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, η μεπολιζουμάμπη απεκκρίθηκε στο γάλα πιθήκων cynomolgus σε συγκεντρώσεις μικρότερες από 0,5% εκείνων που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Nucala λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα σε ανθρώπους. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της θεραπείας με αντίσωμα έναντι της IL5 στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Nucala δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Σε κλινικές μελέτες σε άτομα με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν κεφαλαλγία, αντιδράσεις της θέσης ένεσης και οσφυαλγία.

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Συνολικά 896 ενήλικοι και 19 έφηβοι άτομα με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα έλαβαν υποδόρια ή ενδοφλέβια δόση μεπολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια τριών κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο διάρκειας 24 έως 52 εβδομάδων. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν υποδόρια χορήγηση μεπολιζουμάμπης 100 mg (n=263).

Το προφίλ ασφάλειας της μεπολιζουμάμπης σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (n=998) που έλαβαν θεραπεία για διάμεσο διάστημα 2,8 ετών (εύρος από 4 εβδομάδες έως 4,5 έτη) σε ανοικτές μελέτες επέκτασης ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με τη χρήση της εξής σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος Ουρολοίμωξη Φαρυγγίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συστηματικές αλλεργικές)* Αναφυλαξία**	Συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
συστήματος		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινική συμφόρηση	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Έκζεμα	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (συστηματικές μη αλλεργικές)*** Τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης Πυρεξία	Συχνές

\* Συστηματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας, έχουν αναφερθεί με συνολική επίπτωση συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Για παραδείγματα των αναφερόμενων σχετιζόμενων εκδηλώσεων καθώς και για την περιγραφή του χρόνου έως την εμφάνιση, βλέπε παράγραφο 4.4.

\*\* Από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

\*\*\* Οι πιο συχνές εκδηλώσεις που σχετίζονται με αναφορές συστηματικών, μη αλλεργικών, σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων ήταν εξάνθημα, έξαψη και μυαλγία. Οι εκδηλώσεις αυτές αναφέρθηκαν σπάνια ενώ παρουσιάστηκαν σε <1% των ατόμων που έλαβαν υποδορίως 100 mg μεπολιζουμάμπης.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση των τοπικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης με υποδορίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη 100 mg και εικονικό φάρμακο ήταν 8% και 3%, αντίστοιχα. Τα συμβάντα αυτά ήταν όλα μη σοβαρά, ήπιας έως μέτριας έντασης ενώ στην πλειοψηφία τους απέδραμαν εντός μερικών ημερών. Τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας και εντός των πρώτων 3 ενέσεων ενώ οι αναφορές ήταν λιγότερες κατά τις επακόλουθες ενέσεις. Στις πιο συχνές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν με αυτά τα συμβάντα συμπεριλαμβάνονται άλγος, ερύθημα, οίδημα, κνησμός και αίσθημα καύσου.

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τριάντα επτά έφηβοι (ηλικίας 12-17 ετών) συμμετείχαν σε τέσσερις μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια ή υποδόρια θεραπεία με μεπολιζουμάμπη) διάρκειας 24 έως 52 εβδομάδων. Τριάντα έξι παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-11 ετών) έλαβαν μεπολιζουμάμπη υποδόρια σε μία ανοιχτή μελέτη για 12 εβδομάδες. Μετά από διακοπή θεραπείας 8 εβδομάδων, 30 από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν μεπολιζουμάμπη για άλλες 52 εβδομάδες. Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Δεν εντοπίστηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες.

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν

οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Εφάπαξ δόσεις έως 1.500 mg χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με ηωσινοφιλική νόσο χωρίς ένδειξη δοσοεξαρτώμενων τοξικοτήτων.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία με μεπολιζουμάμπη. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, λοιπά συστηματικά φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, Κωδικός ATC: R03DX09.

#### Μηχανισμός δράσης

Η μεπολιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1, κ) που στοχεύει την ανθρώπινη ιντερλευκίνη-5 (IL-5) με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα. Η IL-5 αποτελεί την κύρια κυτοκίνη που ευθύνεται για την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση, την πρόσληψη, την ενεργοποίηση και την επιβίωση των ηωσινοφίλων. Η μεπολιζουμάμπη αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-5 με νανομοριακή δραστηριότητα αποκλείοντας τη σύνδεση της IL-5 στην αλυσίδα α του συμπλέγματος υποδοχέων της IL-5 που εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια των ηωσινοφίλων, αναστέλλοντας έτσι τη σηματοδότηση της IL-5 και μειώνοντας την παραγωγή και την επιβίωση των ηωσινοφίλων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (ενήλικες/έφηβοι) μετά από δόση 100 mg χορηγούμενη υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες για 32 εβδομάδες, τα ηωσινόφιλα στο αίμα μειώθηκαν από ένα μέσο αριθμό 290 κυττάρων/ $\mu$ L κατά την έναρξη της θεραπείας σε 40 κύτταρα/ $\mu$ L την εβδομάδα 32 (n=182), μία μείωση της τάξεως του 84% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτό το μέγεθος της ελάττωσης των ηωσινοφίλων του αίματος διατηρήθηκε σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (n=998) που έλαβαν θεραπεία για διάμεσο διάστημα 2,8 ετών (εύρος 4 εβδομάδες έως 4,5 έτη) σε ανοικτές μελέτες επέκτασης.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα που έλαβαν μεπολιζουμάμπη υποδόρια κάθε 4 εβδομάδες για 52 εβδομάδες, τα ηωσινόφιλα στο αίμα μειώθηκαν από γεωμετρική μέση τιμή κατά την έναρξη έως την εβδομάδα 52 από 306 (n=16) σε 48 (n=15) μετά από 40 mg (για βάρος < 40kg) και από 331 σε 44 κύτταρα/ $\mu$ L (n=10) μετά από 100 mg (για βάρος  $\geq$  40 kg), μείωση από την αρχική τιμή κατά 85% και 87% αντίστοιχα.

Σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά, αυτό το μέγεθος της ελάττωσης παρατηρήθηκε εντός 4 εβδομάδων θεραπείας.

#### Ανοσογονικότητα

Σε συμφωνία με τις δυναμικές ανοσογονικές ιδιότητες των πρωτεϊνικών και πεπτιδικών θεραπειών, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα κατά της μεπολιζουμάμπης μετά τη θεραπεία. Στις ελεγχόμενες

με εικονικό φάρμακο μελέτες, 15/260 (6%) ενήλικες και έφηβοι που αντιμετωπίστηκαν με υποδόρια χορήγηση δόσης 100 mg είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της μεπολιζουμάμπης μετά από λήψη τουλάχιστον μίας δόσης μεπολιζουμάμπης.

Το προφίλ ανοσογονικότητας της μεπολιζουμάμπης σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (n=998) που έλαβαν θεραπεία για διάμεσο διάστημα 2,8 ετών (εύρος 4 εβδομάδες έως 4,5 έτη) σε ανοιχτές μελέτες επέκτασης ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg (για βάρος <40 kg) ή 100 mg υποδόρια (για βάρος  $\geq$  40 kg), 2/35 (6%) είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της μεπολιζουμάμπης μετά την λήψη τουλάχιστον μιας δόσης μεπολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της αρχικής σύντομης φάσης της μελέτης. Κανένα παιδί δεν είχε ανιχνεύσιμα αντισώματα κατά της μεπολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας φάσης της μελέτης. Σε έναν ενήλικο συμμετέχοντα ανιχνεύθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Στην πλειοψηφία των ασθενών, τα αντισώματα κατά της μεπολιζουμάμπης δεν επηρέασαν αισθητά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της μεπολιζουμάμπης, ενώ δεν υπήρχαν ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ των τίτλων των αντισωμάτων και της μεταβολής του επιπέδου των ηωσινοφίλων στο αίμα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της μεπολιζουμάμπης στην αντιμετώπιση μίας στοχευόμενης ομάδας ασθενών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα αξιολογήθηκε σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων κλινικές μελέτες διάρκειας 24-52 εβδομάδων, σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω. Αυτοί οι ασθενείς είτε παρέμεναν μη ελεγχόμενοι (τουλάχιστον δύο σοβαρές παροξύνσεις κατά τους προηγούμενους 12 μήνες) με την τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) σε συνδυασμό με πρόσθετη θεραπεία συντήρησης, είτε ήταν εξαρτημένοι από συστηματικά κορτικοστεροειδή. Στις πρόσθετες θεραπείες συντήρησης περιλαμβάνονται  $\beta_2$ -αδρενεργικοί αγωνιστές μακράς δράσης (LABA), τροποποιητές των λευκοτριενίων, μακράς δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές (LAMA), θεοφυλλίνη και από στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (OCS).

Στις δύο μελέτες των παροξύνσεων MEA112997 και MEA115588 εντάχθηκαν συνολικά 1.192 ασθενείς, εκ των οποίων το 60% ήταν γυναίκες, με μέση ηλικία 49 έτη (εύρος 12– 82). Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με OCS ήταν 31% και 24%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ιστορικό δύο ή περισσότερων σοβαρών παροξύνσεων του άσθματος για την αντιμετώπιση των οποίων χρειάστηκε θεραπεία με από στόματος χορηγούμενα ή συστηματικά κορτικοστεροειδή τους τελευταίους 12 μήνες καθώς και μειωμένη πνευμονική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης ( $FEV_1$  προ-βρογχοδιασταλτικού παράγοντα <80% στους ενήλικες και <90% στους εφήβους). Ο μέσος αριθμός παροξύνσεων κατά το προηγούμενο έτος ήταν 3,6 ενώ ο μέσος προβλεπόμενος  $FEV_1$  προ-βρογχοδιασταλτικού παράγοντα ήταν 60%. Κατά τη διάρκεια των μελετών οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν το υφιστάμενο αντιασθματικό φάρμακό τους.

Στη μελέτη μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών MEA115575, εντάχθηκαν συνολικά 135 ασθενείς (το 55% ήταν γυναίκες μέσης ηλικίας 50 ετών) που λάμβαναν καθημερινή αγωγή με OCS (5-35 mg ανά ημέρα) και υψηλές δόσεις ICS συν ένα πρόσθετο φάρμακο συντήρησης.

### Μελέτη αποτελεσματικότητας κυμαινόμενων δόσεων MEA112997 (DREAM)

Στην MEA112997, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων η οποία διεξήχθη σε 616 ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα, η μεπολιζουμάμπη μείωσε σημαντικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τις κλινικά σημαντικές παροξύνσεις του άσθματος (ορίζονται ως επιδείνωση του άσθματος για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται η χρήση από στόματος χορηγούμενων/συστηματικών κορτικοστεροειδών και/ή νοσηλεία και/ή επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών) όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόσεις των 75 mg, 250 mg ή 750 mg (βλέπε Πίνακα 1).



**Πίνακας 1: Συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών παροξύνσεων την εβδομάδα 52 στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας**

	Ενδοφλεβίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη			Εικονικό φάρμακο
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n= 155
Ποσοστό παροξύνσεων/έτος	1,24	1,46	1,15	2,40
Ποσοστό μείωσης	48%	39%	52%	
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61(0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
Τιμή-p	<0,001	<0,001	<0,001	-

**Μελέτη μείωσης των παροξύνσεων MEA115588 (MENSA)**

Η MEA115588 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεπολιζουμάμπης ως επιπρόσθετης θεραπείας σε 576 ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα που ορίζεται ως αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα μεγαλύτερος ή ίσος των 150 κυττάρων/μL κατά την έναρξη της θεραπείας ή μεγαλύτερος ή ίσος των 300 κυττάρων/μL εντός των τελευταίων 12 μηνών.

Οι ασθενείς έλαβαν μεπολιζουμάμπη 100 mg χορηγούμενη υποδορίως, μεπολιζουμάμπη 75 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως ή θεραπεία με εικονικό φάρμακο μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για διάστημα 32 εβδομάδων. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών παροξύνσεων του άσθματος ενώ οι μειώσεις και για τα δύο σκέλη θεραπείας με μεπολιζουμάμπη ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,001$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στον Πίνακα 2 παρέχονται τα αποτελέσματα των κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με υποδορίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο.

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων την εβδομάδα 32 στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (MEA115588)**

	Μεπολιζουμάμπη 100 mg (υποδόρια) N= 194	Εικονικό φάρμακο N= 191
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>		
<b>Συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών παροξύνσεων</b>		
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	0,83	1,74
Ποσοστό μείωσης	53%	-
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,47 (0,35, 0,64)	
Τιμή-p	<0,001	
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>		
<b>Συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται νοσηλεία/επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών</b>		
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	0,08	0,20
Ποσοστό μείωσης	61%	-
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,39 (0,18, 0,83)	
Τιμή-p	0,015	
<b>Ποσοστό παροξύνσεων για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται νοσηλεία</b>		

Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	0,03	0,10
Ποσοστό μείωσης Αναλογία ποσοστού (95% CI)	69% 0,31 (0,11, 0,91)	–
Τιμή-p	0,034	
<b>FEV<sub>1</sub> προ-βρογχοδιασταλτικού παράγοντα (mL) την εβδομάδα 32</b>		
Αρχική τιμή (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή (SE)	183 (31)	86 (31)
Διαφορά (μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου)	98	
95% CI	(11, 184)	
Τιμή-p	0,028	
<b>Ερωτηματολόγιο Αναπνευστικής Λειτουργίας St George (SGRQ) την εβδομάδα 32</b>		
Αρχική τιμή (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Διαφορά (μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου)	-7,0	
95% CI	(-10,2, -3,8)	
Τιμή-p	<0,001	

Μείωση του ποσοστού παροξύνσεων σύμφωνα με τον αρχικό αριθμό ηωσινοφίλων του αίματος

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μίας συνδυαστικής ανάλυσης των δύο μελετών των παροξύνσεων (MEA112997 και MEA115588) σύμφωνα με τον αρχικό αριθμό ηωσινοφίλων του αίματος. Το ποσοστό των παροξύνσεων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου αυξανόταν με την αύξηση του αρχικού αριθμού ηωσινοφίλων του αίματος. Το ποσοστό μείωσης με τη μεπολιζουμάμπη ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό ηωσινοφίλων αίματος.

**Πίνακας 3: Συνδυαστική ανάλυση του ποσοστού των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων σύμφωνα με τον αρχικό αριθμό ηωσινοφίλων αίματος σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα**

	<b>Μεπολιζουμάμπη 75 mg IV/100 mg SC N=538</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N=346</b>
<b>MEA112997+MEA115588</b>		
<b>&lt;150 κύτταρα/μL</b>		
n	123	66
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	1,16	1,73
Μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
<b>150 έως &lt;300 κύτταρα/μL</b>		
n	139	86
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	1,01	1,41
Μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
<b>300 έως &lt;500 κύτταρα/μL</b>		
n	109	76
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	1,02	1,64
Μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		

	<b>Μεπολιζουμάμπη 75 mg IV/100 mg SC N=538</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N=346</b>
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
<b>≥500 κύτταρα/μL</b>		
N	162	116
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	0,67	2,49
Μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

#### Μελέτη μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών MEA115575 (SIRIUS)

Στη μελέτη MEA115575 αξιολογήθηκε η επίδραση της υποδορίως χορηγούμενης μεπολιζουμάμπης 100 mg στη μείωση της ανάγκης για θεραπεία συντήρησης με από στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (OCS), διατηρώντας παράλληλα τον έλεγχο του άσθματος σε άτομα με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα. Οι ασθενείς είχαν αριθμό ηωσινοφίλων αίματος  $\geq 150/\mu\text{L}$  κατά την έναρξη της μελέτης ή αριθμό ηωσινοφίλων αίματος  $\geq 300/\mu\text{L}$  τους τελευταίους 12 μήνες πριν την προκαταρκτική αξιολόγηση. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στους ασθενείς χορηγήθηκε θεραπεία με μεπολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς συνέχισαν τη λήψη του υφιστάμενου φαρμάκου τους για την αντιμετώπιση του άσθματος με εξαίρεση τη δόση των OCS η οποία μειωνόταν κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της φάσης μείωσης των OCS (Εβδομάδες 4-20), εφόσον διατηρείτο ο έλεγχος του άσθματος.

Συνολικά, στη μελέτη εντάχθηκαν 135 ασθενείς: η μέση ηλικία ήταν 50 έτη, το 55% ήταν γυναίκες και το 48% λάμβαναν από στόματος θεραπεία με στεροειδή για τουλάχιστον 5 έτη. Η μέση δόση σε ισοδύναμα πρεδνιζόνης στην έναρξη της μελέτης ήταν περίπου 13 mg ανά ημέρα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό μείωσης της καθημερινής δόσης των OCS (εβδομάδες 20-24), διατηρώντας παράλληλα τον έλεγχο του άσθματος, ανά προκαθορισμένη κατηγορία μείωσης της δόσης (βλέπε Πίνακα 4). Στις προκαθορισμένες κατηγορίες περιλαμβάνονται ποσοστά μείωσης που κυμαίνονται από μείωση κατά 90-100% έως καθόλου μείωση της δόσης της πρεδνιζόνης από το τέλος της φάσης βελτιστοποίησης. Η σύγκριση μεταξύ μεπολιζουμάμπης και εικονικού φαρμάκου ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,008$ ).

#### **Πίνακας 4: Αποτελέσματα των κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων στη μελέτη MEA115575**

	Πληθυσμός ITT	
	<b>Μεπολιζουμάμπη 100 mg (υποδορίως) N= 69</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N= 66</b>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>		
<b>Ποσοστό μείωση των OCS από την έναρξη της μελέτης (εβδομάδες 20-24)</b>		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
Καθόλου μείωση των OCS/μη ελεγχόμενο άσθμα/ απόσυρση από τη θεραπεία	25 (36%)	37 (56%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	2,39 (1,25, 4,56)	
Τιμή-p	0,008	

	Πληθυσμός ITT	
	Μεπολιζουμάμπη 100 mg (υποδορίως) N= 69	Εικονικό φάρμακο N= 66
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (εβδομάδες 20-24)</b>		
Μείωση της καθημερινής δόσης των OCS σε 0 mg/d	10 (14%)	5 (8%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	1,67 (0,49, 5,75)	
Τιμή-p	0,414	
Μείωση της καθημερινής δόσης των OCS σε ≤5 mg/d	37 (54%)	21 (32%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	2,45 (1,12, 5,37)	
Τιμή-p	0,025	
Διάμεση % μείωση της καθημερινής δόσης των OCS από την έναρξη της μελέτης (95% CI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Διάμεση διαφορά (95% CI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
Τιμή-p	0,007	

Ανοιχτές μελέτες επέκτασης σε σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) και 201312 (COSMEX)

Το μακροπρόθεσμο προφίλ αποτελεσματικότητας του Nucala σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (n=998) που έλαβαν θεραπεία για διάμεση τιμή 2,8 ετών (εύρος από 4 εβδομάδες έως 4,5 έτη) σε μελέτες επέκτασης ανοιχτού τύπου MEA115666, MEA115661 και 201312 ήταν γενικά σύμφωνη με τις 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα*

Στη MEA115588 και στην διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 200862, εντάχθηκαν 34 έφηβοι (ηλικίας 12 έως 17 ετών). Από αυτά τα 34 άτομα συνολικά: 12 έλαβαν εικονικό φάρμακο, 9 έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη 75 mg και 13 έλαβαν υποδορίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη 100 mg. Σε μια συνδυασμένη ανάλυση αυτών των μελετών, παρατηρήθηκε μείωση 40% στις κλινικά σημαντικές παροξύνσεις σε εφήβους μετά από θεραπεία με μεπολιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία ρυθμού 0,60, 95% CI: 0,17, 2,10).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσης σε ασθενείς με άσθμα, η μεπολιζουμάμπη εμφάνισε σχεδόν ανάλογη της δόσης φαρμακοκινητική σε εύρος δόσεων από 12,5 mg έως 250 mg. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ υποδόριας δόσης 100 mg σε υγιή άτομα, η συστηματική έκθεση στη μεπολιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των σκευασμάτων.

### Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με άσθμα, ο ρυθμός απορρόφησης της μεπολιζουμάμπης ήταν βραδύς ενώ ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα ( $T_{max}$ ) κυμαινόταν από 4 έως 8 ημέρες.

Μετά από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση στην κοιλιακή χώρα, στο μηρό ή στο βραχίονα σε υγιή άτομα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μεπολιζουμάμπης ήταν 64%, 71% και 75%, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με άσθμα η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μεπολιζουμάμπης χορηγούμενης υποδορίως στο βραχίονα ήταν

74-80%. Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες, παρατηρείται περίπου δυο φορές μεγαλύτερη συσσώρευση σε σταθερή κατάσταση.

### Κατανομή

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με άσθμα, η μεπολιζουμάμπη κατανέμεται με μέσο όγκο κατανομής 55 έως 85 mL/kg.

### Βιομετασχηματισμός

Η μεπολιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που αποδομείται από πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία είναι ευρέως κατανεμημένα στον οργανισμό και δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό.

### Αποβολή

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με άσθμα, η μέση συστηματική κάθαρση (CL) κυμαίνεται από 1,9 έως 3,3 mL/ημέρα/kg, με μέση τελική ημίσεια ζωής 20 ημέρες περίπου. Μετά από υποδόρια χορήγηση της μεπολιζουμάμπης, η μέση τελική ημίσεια ζωής ( $t_{1/2}$ ) κυμαίνεται από 16 έως 22 ημέρες. Στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η εκτιμώμενη συστηματική κάθαρση της μεπολιζουμάμπης ήταν 3,1 mL/ημέρα/kg.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό (59 άτομα με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, 55 άτομα με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα). Η φαρμακοκινητική της ενδοφλεβίως χορηγούμενης μεπολιζουμάμπης αξιολογήθηκε με ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε μία παιδιατρική μελέτη που διεξήχθη σε άτομα ηλικίας 2–17 ετών με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Η φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν σε μεγάλο βαθμό προβλέψιμη από τους ενήλικες, μετά τον συνυπολογισμό του σωματικού βάρους. Η φαρμακοκινητική της μεπολιζουμάμπης σε εφήβους ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες φάσης 3 ήταν σε συμφωνία με εκείνη στους ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η παιδιατρική φαρμακοκινητική μετά από υποδόρια χορήγηση σε άτομα ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα διερευνήθηκε σε μία ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων.

Η παιδιατρική φαρμακοκινητική ήταν σε γενικές γραμμές συνεπής με αυτή των ενηλίκων και των εφήβων, λαμβάνοντας υπόψη το σωματικό βάρος και τη βιοδιαθεσιμότητα. Η απόλυτη υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα φαίνεται πλήρως συγκριτικά με αυτή που παρατηρείται σε ενήλικες και εφήβους κατά 76%. Η έκθεση μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg (για βάρος <40 kg) ή 100 mg (για βάρος  $\geq$  40 kg) ήταν 1,32 και 1,97 φορές εκείνης που παρατηρήθηκε σε ενήλικες στα 100 mg.

Η διερεύνηση ενός υποδόριου δοσολογικού σχήματος 40 mg χορηγούμενου κάθε 4 εβδομάδες σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών σε εύρος βάρους 15-70 kg με μοντελοποίηση και προσομοίωση PK προβλέπει ότι η έκθεση αυτού του δοσολογικού σχήματος θα παραμείνει κατά μέσο όρο στο 38% των ενηλίκων σε 100 mg. Αυτό το δοσολογικό σχήμα θεωρείται αποδεκτό λόγω του ευρέως θεραπευτικού δείκτη της μεπολιζουμάμπης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας $\geq$ 65 ετών)*

Τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq$ 65 ετών) σε όλες τις κλινικές μελέτες (N=90) είναι περιορισμένα. Ωστόσο, στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν υπήρξαν ενδείξεις επίδρασης της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της μεπολιζουμάμπης στο ηλικιακό εύρος από 12 έως 82 ετών.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες που να εξετάζουν τις επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μεπολιζουμάμπης. Με βάση τις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης 50-80 mL/min. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με τιμές κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες που να εξετάζουν τις επιδράσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μεπολιζουμάμπης. Δεδομένου ότι η αποδόμηση της μεπολιζουμάμπης πραγματοποιείται από ευρέως κατανεμημένα πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό, οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας είναι απίθανο να έχουν οποιαδήποτε επίδραση στην αποβολή της μεπολιζουμάμπης.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Καθώς η μεπολιζουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης.

### Τοξικολογικές και/ή φαρμακολογικές μελέτες σε ζώα

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους. Η ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση σε πιθήκους συσχετίστηκε με μειώσεις του αριθμού των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και στους πνεύμονες, χωρίς τοξικολογικά ευρήματα.

Τα ηωσινόφιλα πιστεύεται ότι σχετίζονται με αποκρίσεις του ανοσοποιητικού συστήματος σε ορισμένες παρασιτικές λοιμώξεις. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκαν αντισώματα κατά της IL-5, ή οι οποίοι είχαν γενετική ανεπάρκεια στην IL-5 ή στα ηωσινόφιλα δεν έδειξαν μειωμένη ικανότητα εξάλειψης των παρασιτικών λοιμώξεων. Η σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας σε μία μελέτη γονιμότητας και γενικής τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε ποντικούς που διεξήχθη με ένα ανάλογο αντίσωμα που αναστέλλει την IL-5 σε ποντικούς. Αυτή η μελέτη δεν περιελάμβανε αξιολόγηση της γέννησης ή της λειτουργικότητας των απογόνων.

### Κύηση

Σε πιθήκους, η μεπολιζουμάμπη δεν είχε καμία επίδραση στην κύηση ή στην ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος και στη μεταγεννητική ανάπτυξη (συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος) των απογόνων. Δεν διεξήχθησαν εξετάσεις για δυσπλασία των εσωτερικών δομών ή σκελετικές δυσμορφίες. Δεδομένα σε πιθήκους *cynomolgus* δείχνουν ότι η μεπολιζουμάμπη διαπερνά τον πλακούντα. Η συγκεντρώσεις της μεπολιζουμάμπης ήταν περίπου 1,2-2,4 φορές υψηλότερες στα βρέφη σε σύγκριση με τις μητέρες για αρκετούς μήνες μετά τον τοκετό και δεν επηρέασαν το ανοσοποιητικό σύστημα των βρεφών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σακχαρόζη

Νάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό

Πολυσορβικό 80

EDTA δινάτριο διωδρικό

Ύδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί ώστε να προστατεύεται από το φως.

Εάν απαιτείται, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και η προγεμισμένη σύριγγα Nucala μπορούν να απομακρυνθούν από το ψυγείο και να φυλαχθούν στο μη ανοιγμένο κουτί για διάστημα έως 7 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C) όταν προστατεύονται από το φως. Το κουτί θα πρέπει να απορρίπτεται εάν έχει μείνει εκτός ψυγείου για περισσότερο από 7 ημέρες.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χορηγείται εντός 8 ωρών αφότου ανοιχθεί η συσκευασία. Το κουτί θα πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν χορηγηθεί εντός 8 ωρών.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

### Nucala 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1 mL διαλύματος σε σύριγγα από γυαλί Τύπου 1 με προσαρτημένη βελόνα (από ανοξειδωτο χάλυβα) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Μεγέθη συσκευασίας:

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Πολυσυσκευασία που αποτελείται από 3 (3 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Nucala 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 ml διαλύματος σε σύριγγα από γυαλί Τύπου 1 με προσαρτημένη βελόνα (από ανοξειδωτο χάλυβα) και προστατευτικό κάλυμμα βελόνας για παθητική ασφάλεια.

Μεγέθη συσκευασίας:

1 προγεμισμένη σύριγγα

Πολυσυσκευασία που αποτελείται από 3 (3 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες σύριγγες

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά. Το υγρό θα πρέπει να είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο έως ανοικτό καφέ. Εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Μετά την αφαίρεση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας ή της προγεμισμένης σύριγγας από το ψυγείο, αφήστε τη συσκευή τύπου πένας ή τη σύριγγα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης Nucala.

Αναλυτικές οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση του Nucala σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ή προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1043/003 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (πολυσυσκευασία)  
EU/1/15/1043/005 1 προγεμισμένη σύριγγα  
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) προγεμισμένες σύριγγες (πολυσυσκευασία)

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 02 Δεκεμβρίου 2015

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**12 Δεκεμβρίου 2019**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nucala 100 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μεπολιζουμάμπης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 100 mg μεπολιζουμάμπης.

Η μεπολιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Λυοφιλοποιημένη λευκή κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nucala ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία για την αντιμετώπιση του σοβαρού ανθεκτικού ηωσινοφιλικού άσθματος σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Nucala θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση του σοβαρού ανθεκτικού ηωσινοφιλικού άσθματος.

#### Δοσολογία

*Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω*

Η συνιστώμενη δόση της μεπολιζουμάμπης είναι 100 mg χορηγούμενη υποδορίως μία φορά κάθε 4 εβδομάδες.

*Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών*

Η συνιστώμενη δόση της μεπολιζουμάμπης είναι 40 mg χορηγούμενη υποδορίως μία φορά κάθε 4 εβδομάδες.

Το Nucala προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση, όπως καθορίζεται από την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και το επίπεδο ελέγχου των παροξύνσεων από τον ιατρό.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δοσολογία του Nucala σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μεταξύ 6 έως 17 ετών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα έχει προσδιοριστεί με περιορισμένες μελέτες αποτελεσματικότητας, φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής και υποστηρίζεται από δεδομένα μοντελοποίησης και προσομοίωσης (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

## Τρόπος χορήγησης

Το Nucala προορίζεται αποκλειστικά για υποδόρια ένεση και θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία φροντίδας της υγείας. Μπορεί να ενεθεί στο άνω μέρος του βραχίονα, στο μηρό ή στην κοιλιακή χώρα.

Η κόνις θα πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χορήγηση ενώ το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Κάθε φιαλίδιο του Nucala πρέπει να χρησιμοποιείται για έναν ασθενή και οποιοδήποτε υπόλοιπο του φιαλιδίου πρέπει να απορρίπτεται.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ταυτοποίηση των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφονται σαφώς στο αρχείο του ασθενή.

### Ασθματικοί παροξυσμοί

Το Nucala δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των οξέων παροξύνσεων άσθματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εμφανιστούν σχετιζόμενα με το άσθμα ανεπιθύμητα συμπτώματα ή παροξύνσεις. Θα πρέπει να δίδεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν το άσθμα τους παραμένει μη ελεγχόμενο ή επιδεινωθεί μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Κορτικοστεροειδή

Δεν συνιστάται η απότομη διακοπή των κορτικοστεροειδών μετά την έναρξη της θεραπείας με Nucala. Η μείωση των δόσεων των κορτικοστεροειδών, εάν απαιτείται, θα πρέπει να είναι σταδιακή και να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ιατρού.

### Υπερευαισθησία και σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις

Οξείες και καθυστερημένες συστηματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλαξία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα, βρογχόσπασμος, υπόταση), έχουν εμφανιστεί μετά τη χορήγηση του Nucala. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως παρουσιάζονται εντός μερικών ωρών μετά από τη χορήγηση, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η έναρξή τους καθυστερεί (δηλ., συνήθως εντός μερικών ημερών). Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανιστούν για πρώτη φορά μετά από μακράς διάρκειας θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Παρασιτικές λοιμώξεις

Τα ηωσινόφιλα μπορεί να συμμετέχουν στην ανοσολογική ανταπόκριση έναντι ορισμένων ελμινθικών λοιμώξεων. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ελμινθική λοίμωξη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς μολυνθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nucala και δεν ανταποκρίνονται στην ανθελμινθική θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας.

#### Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 100 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, οι αντλίες εκροής και οι μηχανισμοί δέσμευσης σε πρωτεΐνες δεν εμπλέκονται στην κάθαρση της μεπολιζουμάμπης. Έχει αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ., IL-6), μέσω της αλληλεπίδρασης με τους συγγενείς υποδοχείς τους στα ηπατοκύτταρα, καταστέλλουν το σχηματισμό ενζύμων του CYP450 και μεταφορέων φαρμάκων, ωστόσο η αύξηση των συστηματικών προ-φλεγμονωδών δεικτών στο σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα είναι ελάχιστη και δεν υπάρχουν ενδείξεις έκφρασης του υποδοχέα α της IL-5 στα ηπατοκύτταρα. Ως εκ τούτου, η πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη μεπολιζουμάμπη θεωρείται χαμηλή.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (λιγότερες από 300 περιπτώσεις έκβασης κύησης) από τη χρήση της μεπολιζουμάμπης σε έγκυες γυναίκες.

Η μεπολιζουμάμπη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα σε πιθήκους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η πιθανότητα πρόκλησης βλάβης στο ανθρώπινο έμβρυο δεν είναι γνωστή.

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Nucala κατά τη διάρκεια της κύησης. Η χορήγηση Nucala σε εγκύους θα πρέπει να εξετάζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

#### Θηλασμός

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της μεπολιζουμάμπης στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, η μεπολιζουμάμπη απεκκρίθηκε στο γάλα πιθήκων cynomolgus σε συγκεντρώσεις μικρότερες από 0,5% εκείνων που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Nucala λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα σε ανθρώπους. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της θεραπείας με αντίσωμα έναντι της IL5 στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Nucala δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Σε κλινικές μελέτες σε άτομα με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν κεφαλαλγία, αντιδράσεις της θέσης ένεσης και οσφυαλγία.

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Συνολικά 896 ενήλικοι και 19 έφηβοι άτομα με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα έλαβαν υποδόρια ή ενδοφλέβια δόση μεπολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια τριών κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο διάρκειας 24 έως 52 εβδομάδων. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν υποδόρια χορήγηση μεπολιζουμάμπης 100 mg (n=263).

Το προφίλ ασφάλειας της μεπολιζουμάμπης σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (n=998) που έλαβαν θεραπεία για διάμεσο διάστημα 2,8 ετών (εύρος από 4 εβδομάδες έως 4,5 έτη) σε ανοικτές μελέτες επέκτασης ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με τη χρήση της εξής σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος Ουρολοίμωξη Φαρυγγίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συστηματικές αλλεργικές)* Αναφυλαξία**	Συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Ρινική συμφόρηση	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και	Έκζεμα	Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Συχνότητα
του υποδορίου ιστού		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (συστηματικές μη αλλεργικές)** Τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης Πυρεξία	Συχνές

\* Συστηματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας, έχουν αναφερθεί με συνολική επίπτωση συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Για παραδείγματα των αναφερόμενων σχετιζόμενων εκδηλώσεων καθώς και για την περιγραφή του χρόνου έως την εμφάνιση, βλέπε παράγραφο 4.4.

\*\* Από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

\*\*\* Οι πιο συχνές εκδηλώσεις που σχετίζονται με αναφορές συστηματικών, μη αλλεργικών, σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων ήταν εξάνθημα, έξαψη και μυαλγία. Οι εκδηλώσεις αυτές αναφέρθηκαν σπάνια ενώ παρουσιάστηκαν σε <1% των ατόμων που έλαβαν υποδορίως 100 mg μεπολιζουμάμπης.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση των τοπικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης με υποδορίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη 100 mg και εικονικό φάρμακο ήταν 8% και 3%, αντίστοιχα. Τα συμβάντα αυτά ήταν όλα μη σοβαρά, ήπιας έως μέτριας έντασης ενώ στην πλειοψηφία τους απέδραμαν εντός μερικών ημερών. Τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας και εντός των πρώτων 3 ενέσεων ενώ οι αναφορές ήταν λιγότερες κατά τις επακόλουθες ενέσεις. Στις πιο συχνές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν με αυτά τα συμβάντα συμπεριλαμβάνονται άλγος, ερύθημα, οίδημα, κνησμός και αίσθημα καύσου.

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τριάντα επτά έφηβοι (ηλικίας 12-17 ετών) συμμετείχαν σε τέσσερις μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια ή υποδόρια θεραπεία με μεπολιζουμάμπη) διάρκειας 24 έως 52 εβδομάδων. Τριάντα έξι παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-11 ετών) έλαβαν μεπολιζουμάμπη υποδόρια σε μία ανοιχτή μελέτη για 12 εβδομάδες. Μετά από διακοπή θεραπείας 8 εβδομάδων, 30 από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν μεπολιζουμάμπη για άλλες 52 εβδομάδες. Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Δεν εντοπίστηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες.

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Εφάπαξ δόσεις έως 1.500 mg χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με ηωσινοφιλική νόσο χωρίς ένδειξη δοσοεξαρτώμενων τοξικοτήτων.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία με μεπολιζουμάμπη. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, λοιπά συστηματικά φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών, Κωδικός ATC: R03DX09.

#### Μηχανισμός δράσης

Η μεπολιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1, κ) που στοχεύει την ανθρώπινη ιντερλευκίνη-5 (IL-5) με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα. Η IL-5 αποτελεί την κύρια κυτοκίνη που ευθύνεται για την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση, την πρόσληψη, την ενεργοποίηση και την επιβίωση των ηωσινοφίλων. Η μεπολιζουμάμπη αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-5 με νανομοριακή δραστηριότητα αποκλείοντας τη σύνδεση της IL-5 στην άλυσο α του συμπλέγματος υποδοχέων της IL-5 που εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια των ηωσινοφίλων, αναστέλλοντας έτσι τη σηματοδότηση της IL-5 και μειώνοντας την παραγωγή και την επιβίωση των ηωσινοφίλων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (ενήλικες/έφηβοι) μετά από δόση 100 mg χορηγούμενη υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες για 32 εβδομάδες, τα ηωσινόφιλα στο αίμα μειώθηκαν από ένα μέσο αριθμό 290 κυττάρων/μL κατά την έναρξη της θεραπείας σε 40 κύτταρα/μL την εβδομάδα 32 (n=182), μία μείωση της τάξεως του 84% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτό το μέγεθος της ελάττωσης των ηωσινοφίλων του αίματος διατηρήθηκε σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (n=998) που έλαβαν θεραπεία για διάμεσο διάστημα 2,8 ετών (εύρος 4 εβδομάδες έως 4,5 έτη) σε ανοικτές μελέτες επέκτασης.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα που έλαβαν μεπολιζουμάμπη υποδόρια κάθε 4 εβδομάδες για 52 εβδομάδες, τα ηωσινόφιλα στο αίμα μειώθηκαν από γεωμετρική μέση τιμή κατά την έναρξη έως την εβδομάδα 52 από 306 (n=16) σε 48 (n=15) μετά από 40 mg (για βάρος < 40kg) και από 331 σε 44 κύτταρα/μL (n=10) μετά από 100 mg (για βάρος ≥ 40 kg), μείωση από την αρχική τιμή κατά 85% και 87% αντίστοιχα.

Σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά, αυτό το μέγεθος της ελάττωσης παρατηρήθηκε εντός 4 εβδομάδων θεραπείας.

#### Ανοσογονικότητα

Σε συμφωνία με τις δυνητικές ανοσογονικές ιδιότητες των πρωτεϊνικών και πεπτιδικών θεραπειών, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα κατά της μεπολιζουμάμπης μετά τη θεραπεία. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 15/260 (6%) ενήλικες και έφηβοι που αντιμετωπίστηκαν με υποδόρια χορήγηση δόσης 100 mg είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της μεπολιζουμάμπης μετά από λήψη τουλάχιστον μίας δόσης μεπολιζουμάμπης.

Το προφίλ ανοσογονικότητας της μεπολιζουμάμπης σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (n=998) που έλαβαν θεραπεία για διάμεσο διάστημα 2,8 ετών (εύρος 4 εβδομάδες έως 4,5 έτη) σε ανοικτές μελέτες επέκτασης ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg (για βάρος <40 kg) ή 100 mg υποδόρια (για βάρος ≥ 40 kg), 2/35 (6%) είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της μεπολιζουμάμπης μετά την λήψη τουλάχιστον μιας δόσης μεπολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της αρχικής σύντομης φάσης της μελέτης. Κανένα παιδί δεν είχε ανιχνεύσιμα αντισώματα κατά της μεπολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας φάσης της μελέτης. Σε έναν ενήλικο συμμετέχοντα ανιχνεύθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Στην πλειοψηφία των ασθενών, τα αντισώματα κατά της μεπολιζουμάμπης δεν επηρέασαν αισθητά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της μεπολιζουμάμπης, ενώ δεν υπήρχαν ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ των τίτλων των αντισωμάτων και της μεταβολής του επιπέδου των ηωσινοφίλων στο αίμα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της μεπολιζουμάμπης στην αντιμετώπιση μίας στοχευόμενης ομάδας ασθενών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα αξιολογήθηκε σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων κλινικές μελέτες διάρκειας 24-52 εβδομάδων, σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω. Αυτοί οι ασθενείς είτε παρέμεναν μη ελεγχόμενοι (τουλάχιστον δύο σοβαρές παροξύνσεις κατά τους προηγούμενους 12 μήνες) με την τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) σε συνδυασμό με πρόσθετη θεραπεία συντήρησης, είτε ήταν εξαρτημένοι από συστηματικά κορτικοστεροειδή. Στις πρόσθετες θεραπείες συντήρησης περιλαμβάνονται β<sub>2</sub>-αδρενεργικοί αγωνιστές μακράς δράσης (LABA), τροποποιητές των λευκοτριενίων, μακράς δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές (LAMA), θεοφυλλίνη και από στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (OCS).

Στις δύο μελέτες των παροξύνσεων MEA112997 και MEA115588 εντάχθηκαν συνολικά 1.192 ασθενείς, εκ των οποίων το 60% ήταν γυναίκες, με μέση ηλικία 49 έτη (εύρος 12– 82). Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με OCS ήταν 31% και 24%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ιστορικό δύο ή περισσότερων σοβαρών παροξύνσεων του άσθματος για την αντιμετώπιση των οποίων χρειάστηκε θεραπεία με από στόματος χορηγούμενα ή συστηματικά κορτικοστεροειδή τους τελευταίους 12 μήνες καθώς και μειωμένη πνευμονική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης (FEV<sub>1</sub> προ-βρογχοδιασταλτικού παράγοντα <80% στους ενήλικες και <90% στους εφήβους). Ο μέσος αριθμός παροξύνσεων κατά το προηγούμενο έτος ήταν 3,6 ενώ ο μέσος προβλεπόμενος FEV<sub>1</sub> προ-βρογχοδιασταλτικού παράγοντα ήταν 60%. Κατά τη διάρκεια των μελετών οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν το υφιστάμενο αντιασθματικό φάρμακό τους.

Στη μελέτη μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών MEA115575, εντάχθηκαν συνολικά 135 ασθενείς (το 55% ήταν γυναίκες μέσης ηλικίας 50 ετών) που λάμβαναν καθημερινή αγωγή με OCS (5-35 mg ανά ημέρα) και υψηλές δόσεις ICS συν ένα πρόσθετο φάρμακο συντήρησης.

### Μελέτη αποτελεσματικότητας κυμαινόμενων δόσεων MEA112997 (DREAM)

Στην MEA112997, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων η οποία διεξήχθη σε 616 ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα, η μεπολιζουμάμπη μείωσε σημαντικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τις κλινικά σημαντικές παροξύνσεις του άσθματος (ορίζονται ως επιδείνωση του άσθματος για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται η χρήση από στόματος χορηγούμενων/συστηματικών κορτικοστεροειδών και/ή νοσηλεία και/ή επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών) όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόσεις των 75 mg, 250 mg ή 750 mg (βλέπε Πίνακα 1).

### **Πίνακας 1: Συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών παροξύνσεων την εβδομάδα 52 στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας**

	Ενδοφλεβίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη			Εικονικό φάρμακο n= 155
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	
Ποσοστό	1,24	1,46	1,15	2,40

παροξύνσεων/έτος				
Ποσοστό μείωσης	48%	39%	52%	
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61(0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
Τιμή-p	<0,001	<0,001	<0,001	-

### Μελέτη μείωσης των παροξύνσεων MEA115588 (MENSA)

Η MEA115588 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεπολιζουμάμπης ως επιπρόσθετης θεραπείας σε 576 ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα που ορίζεται ως αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα μεγαλύτερος ή ίσος των 150 κυττάρων/μL κατά την έναρξη της θεραπείας ή μεγαλύτερος ή ίσος των 300 κυττάρων/μL εντός των τελευταίων 12 μηνών.

Οι ασθενείς έλαβαν μεπολιζουμάμπη 100 mg χορηγούμενη υποδορίως, μεπολιζουμάμπη 75 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως ή θεραπεία με εικονικό φάρμακο μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για διάστημα 32 εβδομάδων. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών παροξύνσεων του άσθματος ενώ οι μειώσεις και για τα δύο σκέλη θεραπείας με μεπολιζουμάμπη ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,001$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στον Πίνακα 2 παρέχονται τα αποτελέσματα των κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με υποδορίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο.

### **Πίνακας 2: Αποτελέσματα κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων την εβδομάδα 32 στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (MEA115588)**

	Μεπολιζουμάμπη 100 mg (υποδόρια) N= 194	Εικονικό φάρμακο N= 191
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>		
<b>Συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών παροξύνσεων</b>		
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	0,83	1,74
Ποσοστό μείωσης	53%	-
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,47 (0,35, 0,64)	
Τιμή-p	<0,001	
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>		
<b>Συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται νοσηλεία/επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών</b>		
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	0,08	0,20
Ποσοστό μείωσης	61%	-
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,39 (0,18, 0,83)	
Τιμή-p	0,015	
<b>Ποσοστό παροξύνσεων για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται νοσηλεία</b>		
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	0,03	0,10
Ποσοστό μείωσης	69%	-
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,31 (0,11, 0,91)	
Τιμή-p	0,034	
<b>FEV<sub>1</sub> προ-βρογχοδιασταλτικού παράγοντα (mL) την εβδομάδα 32</b>		
Αρχική τιμή (SD)	1730 (659)	1860 (631)



Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή (SE)	183 (31)	86 (31)
Διαφορά (μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου)	98	
95% CI	(11, 184)	
Τιμή-p	0,028	
<b>Ερωτηματολόγιο Αναπνευστικής Λειτουργίας St George (SGRQ) την εβδομάδα 32</b>		
Αρχική τιμή (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Διαφορά (μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου)	-7,0	
95% CI	(-10,2, -3,8)	
Τιμή-p	<0,001	

### Μείωση του ποσοστού παροξύνσεων σύμφωνα με τον αρχικό αριθμό ηωσινοφίλων του αίματος

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μίας συνδυαστικής ανάλυσης των δύο μελετών των παροξύνσεων (MEA112997 και MEA115588) σύμφωνα με τον αρχικό αριθμό ηωσινοφίλων του αίματος. Το ποσοστό των παροξύνσεων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου αυξανόταν με την αύξηση του αρχικού αριθμού ηωσινοφίλων του αίματος. Το ποσοστό μείωσης με τη μεπολιζουμάμπη ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό ηωσινοφίλων αίματος.

### **Πίνακας 3: Συνδυαστική ανάλυση του ποσοστού των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων σύμφωνα με τον αρχικό αριθμό ηωσινοφίλων αίματος σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα**

	<b>Μεπολιζουμάμπη 75 mg IV/100 mg SC N=538</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N=346</b>
<b>MEA112997+MEA115588</b>		
<b>&lt;150 κύτταρα/μL</b>		
n	123	66
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	1,16	1,73
Μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
<b>150 έως &lt;300 κύτταρα/μL</b>		
n	139	86
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	1,01	1,41
Μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
<b>300 έως &lt;500 κύτταρα/μL</b>		
n	109	76
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	1,02	1,64
Μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
<b>≥500 κύτταρα/μL</b>		
N	162	116
Ποσοστό παροξύνσεων ανά έτος	0,67	2,49
Μεπολιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		
Αναλογία ποσοστού (95% CI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

## Μελέτη μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών MEA115575 (SIRIUS)

Στη μελέτη MEA115575 αξιολογήθηκε η επίδραση της υποδορίως χορηγούμενης μεπολιζουμάμπης 100 mg στη μείωση της ανάγκης για θεραπεία συντήρησης με από στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (OCS), διατηρώντας παράλληλα τον έλεγχο του άσθματος σε άτομα με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα. Οι ασθενείς είχαν αριθμό ηωσινοφίλων αίματος  $\geq 150/\mu\text{L}$  κατά την έναρξη της μελέτης ή αριθμό ηωσινοφίλων αίματος  $\geq 300/\mu\text{L}$  τους τελευταίους 12 μήνες πριν την προκαταρκτική αξιολόγηση. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στους ασθενείς χορηγήθηκε θεραπεία με μεπολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς συνέχισαν τη λήψη του υφιστάμενου φαρμάκου τους για την αντιμετώπιση του άσθματος με εξαίρεση τη δόση των OCS η οποία μειωνόταν κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της φάσης μείωσης των OCS (Εβδομάδες 4-20), εφόσον διατηρείτο ο έλεγχος του άσθματος.

Συνολικά, στη μελέτη εντάχθηκαν 135 ασθενείς: η μέση ηλικία ήταν 50 έτη, το 55% ήταν γυναίκες και το 48% λάμβαναν από στόματος θεραπεία με στεροειδή για τουλάχιστον 5 έτη. Η μέση δόση σε ισοδύναμα πρεδνιζόνης στην έναρξη της μελέτης ήταν περίπου 13 mg ανά ημέρα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό μείωσης της καθημερινής δόσης των OCS (εβδομάδες 20-24), διατηρώντας παράλληλα τον έλεγχο του άσθματος, ανά προκαθορισμένη κατηγορία μείωσης της δόσης (βλέπε Πίνακα 4). Στις προκαθορισμένες κατηγορίες περιλαμβάνονται ποσοστά μείωσης που κυμαίνονται από μείωση κατά 90-100% έως καθόλου μείωση της δόσης της πρεδνιζόνης από το τέλος της φάσης βελτιστοποίησης. Η σύγκριση μεταξύ μεπολιζουμάμπης και εικονικού φαρμάκου ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,008$ ).

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα των κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων στη μελέτη MEA115575**

	Πληθυσμός ITT	
	Μεπολιζουμάμπη 100 mg (υποδορίως) N= 69	Εικονικό φάρμακο N= 66
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>		
<b>Ποσοστό μείωση των OCS από την έναρξη της μελέτης (εβδομάδες 20-24)</b>		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
Καθόλου μείωση των OCS/μη ελεγχόμενο άσθμα/ απόσυρση από τη θεραπεία	25 (36%)	37 (56%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	2,39 (1,25, 4,56)	
Τιμή-p	0,008	
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (εβδομάδες 20-24)</b>		
Μείωση της καθημερινής δόσης των OCS σε 0 mg/d	10 (14%)	5 (8%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	1,67 (0,49, 5,75)	
Τιμή-p	0, 414	
Μείωση της καθημερινής δόσης των OCS σε $\leq 5$ mg/d	37 (54%)	21 (32%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	2,45 (1,12, 5,37)	
Τιμή-p	0,025	

	Πληθυσμός ΙΤΤ	
	Μεπολιζουμάμπη 100 mg (υποδορίως) N= 69	Εικονικό φάρμακο N= 66
Διάμεση % μείωση της καθημερινής δόσης των OCS από την έναρξη της μελέτης (95% CI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Διάμεση διαφορά (95% CI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
Τιμή-p	0,007	

Ανοιχτές μελέτες επέκτασης σε σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) και 201312 (COSMEX)

Το μακροπρόθεσμο προφίλ αποτελεσματικότητας του Nucala σε ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα (n=998) που έλαβαν θεραπεία για διάμεση τιμή 2,8 ετών (εύρος από 4 εβδομάδες έως 4,5 έτη) σε μελέτες επέκτασης ανοιχτού τύπου MEA115666, MEA115661 και 201312 ήταν γενικά σύμφωνη με τις 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα*

Στη MEA115588 και στην διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 200862, εντάχθηκαν 34 έφηβοι (ηλικίας 12 έως 17 ετών). Από αυτά τα 34 άτομα συνολικά: 12 έλαβαν εικονικό φάρμακο, 9 έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη 75 mg και 13 έλαβαν υποδορίως χορηγούμενη μεπολιζουμάμπη 100 mg. Σε μια συνδυασμένη ανάλυση αυτών των μελετών, παρατηρήθηκε μείωση 40% στις κλινικά σημαντικές παροξύνσεις σε εφήβους μετά από θεραπεία με μεπολιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία ρυθμού 0,60, 95% CI: 0,17, 2,10).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσης σε ασθενείς με άσθμα, η μεπολιζουμάμπη εμφάνισε σχεδόν ανάλογη της δόσης φαρμακοκινητική σε εύρος δόσεων από 12,5 mg έως 250 mg.

### Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με άσθμα, ο ρυθμός απορρόφησης της μεπολιζουμάμπης ήταν βραδύς ενώ ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα ( $T_{max}$ ) κυμαινόταν από 4 έως 8 ημέρες.

Μετά από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση στην κοιλιακή χώρα, στο μηρό ή στο βραχίονα σε υγιή άτομα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μεπολιζουμάμπης ήταν 64%, 71% και 75%, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με άσθμα η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μεπολιζουμάμπης χορηγούμενης υποδορίως στο βραχίονα ήταν 74-80%. Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες, παρατηρείται περίπου δυο φορές μεγαλύτερη συσσώρευση σε σταθερή κατάσταση.

### Κατανομή

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με άσθμα, η μεπολιζουμάμπη κατανέμεται με μέσο όγκο κατανομής 55 έως 85 mL/kg.

### Βιομετασχηματισμός

Η μεπολιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που αποδομείται από πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία είναι ευρέως κατανεμημένα στον οργανισμό και δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό.

## Αποβολή

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με άσθμα, η μέση συστηματική κάθαρση (CL) κυμαίνεται από 1,9 έως 3,3 mL/ημέρα/kg, με μέση τελική ημίσεια ζωή 20 ημέρες περίπου. Μετά από υποδόρια χορήγηση της μεπολιζουμάμπης, η μέση τελική ημίσεια ζωή ( $t_{1/2}$ ) κυμαίνεται από 16 έως 22 ημέρες. Στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η εκτιμώμενη συστηματική κάθαρση της μεπολιζουμάμπης ήταν 3,1 mL/ημέρα/kg.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό (59 άτομα με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, 55 άτομα με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα). Η φαρμακοκινητική της ενδοφλεβίως χορηγούμενης μεπολιζουμάμπης αξιολογήθηκε με ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε μία παιδιατρική μελέτη που διεξήχθη σε άτομα ηλικίας 2–17 ετών με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Η φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν σε μεγάλο βαθμό προβλέψιμη από τους ενήλικες, μετά τον συνυπολογισμό του σωματικού βάρους. Η φαρμακοκινητική της μεπολιζουμάμπης σε εφήβους ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες φάσης 3 ήταν σε συμφωνία με εκείνη στους ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η παιδιατρική φαρμακοκινητική μετά από υποδόρια χορήγηση σε άτομα ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρό ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα διερευνήθηκε σε μία ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων.

Η παιδιατρική φαρμακοκινητική ήταν σε γενικές γραμμές συνεπής με αυτή των ενηλίκων και των εφήβων, λαμβάνοντας υπόψη το σωματικό βάρος και τη βιοδιαθεσιμότητα. Η απόλυτη υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα φαίνεται πλήρως συγκριτικά με αυτή που παρατηρείται σε ενήλικες και εφήβους κατά 76%. Η έκθεση μετά από υποδόρια χορήγηση 40 mg (για βάρος <40 kg) ή 100 mg (για βάρος  $\geq$  40 kg) ήταν 1,32 και 1,97 φορές εκείνης που παρατηρήθηκε σε ενήλικες στα 100 mg.

Η διερεύνηση ενός υποδόριου δοσολογικού σχήματος 40 mg χορηγούμενου κάθε 4 εβδομάδες σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών σε εύρος βάρους 15-70 kg με μοντελοποίηση και προσομοίωση PK προβλέπει ότι η έκθεση αυτού του δοσολογικού σχήματος θα παραμείνει κατά μέσο όρο στο 38% των ενηλίκων σε 100 mg. Αυτό το δοσολογικό σχήμα θεωρείται αποδεκτό λόγω του ευρέος θεραπευτικού δείκτη της μεπολιζουμάμπης.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας $\geq$ 65 ετών)*

Τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq$ 65 ετών) σε όλες τις κλινικές μελέτες (N=90) είναι περιορισμένα. Ωστόσο, στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν υπήρξαν ενδείξεις επίδρασης της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της μεπολιζουμάμπης στο ηλικιακό εύρος από 12 έως 82 ετών.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες που να εξετάζουν τις επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μεπολιζουμάμπης. Με βάση τις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης 50-80 mL/min. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης <50 mL/min.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες που να εξετάζουν τις επιδράσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μεπολιζουμάμπης. Δεδομένου ότι η αποδόμηση της μεπολιζουμάμπης πραγματοποιείται από ευρέως καταναμεμημένα πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό, οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας είναι απίθανο να έχουν οποιαδήποτε επίδραση στην αποβολή της μεπολιζουμάμπης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καθώς η μεπολιζουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης.

#### Τοξικολογικές και/ή φαρμακολογικές μελέτες σε ζώα

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους. Η ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση σε πιθήκους συσχετίστηκε με μειώσεις του αριθμού των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και στους πνεύμονες, χωρίς τοξικολογικά ευρήματα.

Τα ηωσινόφιλα πιστεύεται ότι σχετίζονται με αποκρίσεις του ανοσοποιητικού συστήματος σε ορισμένες παρασιτικές λοιμώξεις. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκαν αντισώματα κατά της IL-5, ή οι οποίοι είχαν γενετική ανεπάρκεια στην IL-5 ή στα ηωσινόφιλα δεν έδειξαν μειωμένη ικανότητα εξάλειψης των παρασιτικών λοιμώξεων. Η σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

#### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας σε μία μελέτη γονιμότητας και γενικής τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε ποντικούς που διεξήχθη με ένα ανάλογο αντίσωμα που αναστέλλει την IL-5 σε ποντικούς. Αυτή η μελέτη δεν περιελάμβανε αξιολόγηση της γέννησης ή της λειτουργικότητας των απογόνων.

#### Κύηση

Σε πιθήκους, η μεπολιζουμάμπη δεν είχε καμία επίδραση στην κύηση ή στην ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος και στη μεταγεννητική ανάπτυξη (συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος) των απογόνων. Δεν διεξήχθησαν εξετάσεις για δυσπλασία των εσωτερικών δομών ή σκελετικές δυσμορφίες. Δεδομένα σε πιθήκους *cynomolgus* δείχνουν ότι η μεπολιζουμάμπη διαπερνά τον πλακούντα. Η συγκεντρώσεις της μεπολιζουμάμπης ήταν περίπου 1,2-2,4 φορές υψηλότερες στα βρέφη σε σύγκριση με τις μητέρες για αρκετούς μήνες μετά τον τοκετό και δεν επηρέασαν το ανοσοποιητικό σύστημα των βρεφών.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη

Νάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό

Πολυσορβικό 80

### 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

#### Μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος έχει καταδειχθεί για 8 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης για χρήση και οι συνθήκες αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

#### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί ώστε να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο των 10 mL τύπου I, με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και γκρι προστατευτικό πώμα αλουμινίου με πλαστικό καπάκι που περιέχει 100 mg κόνεως για ενέσιμο διάλυμα.

Μεγέθη συσκευασίας:

1 φιαλίδιο

Πολυσυσκευασία που αποτελείται από 3 (3 συσκευασίες του 1) φιαλίδια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες.

##### Οδηγίες για την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου

1. **Η ανασύσταση του περιεχομένου του φιαλιδίου γίνεται με 1,2 mL αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος**, κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας μία σύριγγα των 2 έως 3 mL και μία βελόνα των 21 gauge. Η κατεύθυνση της ροής του αποστειρωμένου ύδατος πρέπει να είναι κάθετη στο κέντρο του λυοφιλοποιημένου προϊόντος. Κατά τη διάρκεια της ανασύστασης αφήστε το φιαλίδιο να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου, αναδεύοντάς το απαλά για 10 δευτερόλεπτα με κυκλικές κινήσεις κάθε 15 δευτερόλεπτα, έως ότου διαλυθεί η κόνις.

*Σημείωση: Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να ανακινείται βίαια κατά τη διάρκεια της διαδικασίας καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αφρού ή ιζήματος του προϊόντος. Η ανασύσταση συνήθως ολοκληρώνεται εντός 5 λεπτών μετά την προσθήκη του αποστειρωμένου ύδατος, αλλά μπορεί να χρειαστεί περισσότερος χρόνος.*

2. Εάν χρησιμοποιείται συσκευή μηχανικής ανασύστασης (περιδινητής) για την ανασύσταση του Nucala, η ανασύσταση μπορεί να επιτευχθεί με περιδίνηση σε 450 rpm για χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τα 10 λεπτά. Εναλλακτικά, είναι αποδεκτή η περιδίνηση σε 1000 rpm για χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τα 5 λεπτά.
3. Μετά την ανασύσταση, το Nucala πρέπει να επιθεωρείται οπτικά ως προς την παρουσία σωματιδιακής ύλης και τη διαύγεια πριν από τη χρήση. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο ή ανοικτό καφέ, χωρίς την ύπαρξη ορατών σωματιδίων. Η παρουσία μικρών φυσαλίδων αέρα, ωστόσο, είναι αναμενόμενη και αποδεκτή. Εάν στο διάλυμα εξακολουθεί να υπάρχει σωματιδιακή ύλη ή εάν το διάλυμα έχει θολή ή γαλακτώδη όψη, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.
4. Το ανασυσταθέν διάλυμα, εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, πρέπει να:
  - Προστατεύεται από το ηλιακό φως
  - Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, να μην καταψύχεται
  - Απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 8 ωρών από την ανασύσταση

##### Οδηγίες χορήγησης δόσης 100 mg

1. Για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά προτίμηση μία σύριγγα προπυλενίου του 1 mL με βελόνα μίας χρήσης 21 gauge έως 27 gauge x 0,5 ίντσες (13 mm).

2. Ακριβώς πριν από τη χορήγηση, αναρροφήστε 1 mL ανασυσταθέντος διαλύματος Nucala. Μην ανακινείτε το ανασυσταθέν διάλυμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αφρού ή ιζήματος του προϊόντος.
3. Χορηγήστε την ένεση του 1 mL (ισοδυναμεί με 100 mg μεπολιζουμάμπης) υποδορίως στο άνω μέρος του βραχίονα, στο μηρό ή στην κοιλιακή χώρα.

#### Οδηγίες χορήγησης δόσης 40 mg

1. Για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά προτίμηση μία σύριγγα προτυλενίου του 1 mL με βελόνα μίας χρήσης 21 gauge έως 27 gauge x 0,5 ίντσες (13 mm).
2. Ακριβώς πριν από τη χορήγηση, αναρροφήστε 0,4 mL ανασυσταθέντος διαλύματος Nucala. Μην ανακινείτε το ανασυσταθέν διάλυμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αφρού ή ιζήματος του προϊόντος. Απορρίψτε το υπόλοιπο διάλυμα.
3. Χορηγήστε την ένεση του 0,4 mL (ισοδυναμεί με 40 mg μεπολιζουμάμπης) υποδορίως στο άνω μέρος του βραχίονα, στο μηρό ή στην κοιλιακή χώρα.

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 02 Δεκεμβρίου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**12 Δεκεμβρίου 2019**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.