

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнената писалка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб (mepolizumab).

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб (mepolizumab).

Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml съдържа 40 mg меполизумаб (mepolizumab).

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

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до опалесциращ, безцветен до бледожълт или до бледакафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тежка еозинофилна астма

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).

Хроничен риносинусит с назална полипоза (chronic rhinosinusitis with nasal polyps - CRSwNP)

Nucala е показан като допълващо лечение към интраназално приложение на кортикостероиди за лечение на възрастни с тежък CRSwNP, при които терапията със системни кортикостероиди и/или хирургична интервенция не осигурява достатъчно повлияване на заболяването.

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - EGPA)

Nucala е показан като допълващо лечение при пациенти на възраст 6 и повече години с пристъпно-ремитентна или рефрактерна еозинофилна грануломатоза с полиангиит (EGPA).

Хиперезинофилен синдром (hypereosinophilic syndrome - HES)

Nucala е показан като допълващо лечение при възрастни с недостатъчно овладян хиперезинофилен синдром, за който не се установява нехематологична вторична причина (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, CRSwNP, EGPA или HES.

Дозировка

Тежка еозинофилна астма

Възрастни и юноши на 12 и повече 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 най-малко веднъж годишно в зависимост от оценката на лекаря за тежестта на заболяването на пациента и степента на контрол на екзацербациите.

CRSwNP

Възрастни

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

Nucala е предназначен за дългосрочно лечение. При пациенти, които не се повлияват от лечението за CRSwNP в продължение на 24 седмици, може да се обмислят други терапии. При някои пациенти с първоначално частично повлияване може да настъпи подобрене при продължаване на лечението след 24-тата седмица.

EGPA

Възрастни и юноши на възраст 12 и повече години

Препоръчителната доза меполизумаб е 300 mg, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

Дозировката на меполизумаб при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с EGPA се основава на данни, получени чрез моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло ≥ 40 kg

Препоръчителната доза е 200 mg меполизумаб, прилагана подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

Деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло < 40 kg

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

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

При пациенти, при които се появят животозастрашаващи прояви на EGPA, също трябва да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, тъй като Nucala не е проучван при тази популация.

HES

Възрастни

Препоръчителната доза меполизумаб е 300 mg, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

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

При пациенти, при които се появят животозастрашаващи прояви на HES, също трябва да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, тъй като Nucala не е проучван в тази популация.

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

Тежка еозинофилна астма

Деца на възраст от 6 до 11 години

Подходящи за приложение при тази популация са Nucala 100 mg прах за инжекционен разтвор и Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка и 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка не са показани за приложение при тази 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.

CRSwNP при деца на възраст под 18 години

Безопасността и ефикасността при деца с CRSwNP на възраст под 18 години не са установени.

Липсват данни.

EGPA при деца на възраст под 6 години

Безопасността и ефикасността на меполизумаб при деца на възраст под 6 години не са установени.

Липсват данни.

НЕС при деца на възраст под 18 години

Безопасността и ефикасността на меполизумаб при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка или в предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнената писалка или предварително напълнената спринцовка трябва да се използват единствено за подкожно инжектиране.

Nucala може да се прилага самостоятелно от пациента или може да му бъде прилаган от грижещия се за него, ако медицинският специалист реши, че това е подходящо и пациентът или грижещият се за него са обучени в техниките на инжектиране.

При деца на възраст от 6 до 11 години прилагането трябва да се извършва от медицински специалист или от обучено лице, което се грижи за детето.

Препоръчителните места на инжектиране за самостоятелно приложение са коремната област или бедрото. Грижещият се за пациента може също да инжектира Nucala в мишницата.

При дози, изискващи приложението на повече от една инжекция, се препоръчва всяка инжекция да се прилага на разстояние най-малко 5 cm от другите.

Подробни инструкции за подкожно приложение на Nucala в предварително напълнена писалка или предварително напълнена спринцовка са предоставени в инструкциите за употреба в листовката.

Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва единствено за подкожно инжектиране.

Nucala трябва да се прилага от медицински специалист или от грижещия се за пациента. Може да се прилага от грижещия се за пациента, ако медицински специалист реши, че това е подходящо и грижещият се за пациента е обучен в техниките на инжектиране.

Препоръчителните места на инжектиране са мишницата, коремната област или бедрото.

Подробни инструкции за подкожно приложение на Nucala в предварително напълнена спринцовка са предоставени в инструкциите за употреба в листовката.

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, бронхоспазъм, 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 терапията. 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.

Органозаstraшаваща или животозаstraшаваща EGPA

Nucala не е проучван при пациенти с органозаstraшаващи или животозаstraшаващи прояви на EGPA (вж. точка 4.2).

Животозаstraшаващ HES

Nucala не е проучван при пациенти с животозаstraшаващи прояви на HES (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 100 mg, т.е. 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 дългопашати 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 реакции

Резюме на профила на безопасност

Тежка еозинофилна астма

В плацебо-контролирани проучвания при възрастни и юноши 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%).

CRSwNP

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с CRSwNP най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са главоболие (18%) и болка в гърба (7%).

EGPA

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с EGPA най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са главоболие (32%), реакции на мястото на инжектиране (15%) и болка в гърба (13%). Системни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност са съобщени от 4% от пациентите с EGPA.

HES

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с HES най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са главоболие (13%), инфекции на пикочните пътища (9%), реакции на мястото на инжектиране и пирексия (7% за всяка от тях).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции от плацебо-контролирани проучвания при пациенти с тежка еозинофилна астма, получаващи подкожно (s.c.) 100 mg меполизумаб (n = 263), от едно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично проучване при пациенти с CRSwNP, получаващи 100 mg меполизумаб подкожно (n=206), при пациенти с EGPA, получаващи 300 mg меполизумаб подкожно (n=68), от двойносляпо плацебо-контролирано 32-седмично проучване при пациенти с HES, получаващи 300 mg меполизумаб подкожно (n=54) и от спонтанни постмаркетингови съобщения. Налични са и 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). Профилът на безопасност на меполизумаб при пациенти с HES (n=102), включени в 20-седмично открито продължение на проучването, е подобен на профила на безопасност при пациентите в основното плацебо-контролирано проучване.

Честотата на нежеланите реакции се определя, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); 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 инжектиране Пирексия	Чести

* Системни реакции, включително свръхчувствителност, са съобщавани с обща честота, сравнима с тази при плацебо в проучванията при тежка еозинофилна астма. За примери относно съобщените 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 при пациентите в проучванията при тежка еозинофилна астма, са обрив, зачервяване

и миалгия. Тези прояви са докладвани не често и при <1% от пациентите, получавали подкожно 100 mg меполизумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Системни реакции, включително реакции на свръхчувствителност, при CRSwNP

В 52-седмичното плацебо-контролирано проучване системни алергични реакции (свръхчувствителност от тип I) са съобщени при 2 пациенти (<1%) в групата на 100 mg меполизумаб и при нито един от пациентите в групата на плацебо. Други системни реакции не са съобщени от нито един пациент в групата на 100 mg меполизумаб и са съобщени при 1 пациент (<1%) в групата на плацебо.

Системни реакции, включително реакции на свръхчувствителност, при EGPA

В 52-седмичното плацебо-контролирано проучване процентът на пациентите, проявили системни (алергични и неалергични) реакции е 6% в групата, получаваща 300 mg меполизумаб, и 1% в групата на плацебо. Системни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност са съобщени от 4% от пациентите в групата на 300 mg меполизумаб, и 1% от пациентите в групата на плацебо. Системни реакции от неалергичен тип (ангиоедем) са съобщени от 1 (1%) пациент в групата, получаваща 300 mg меполизумаб, и от нито един от пациентите в групата на плацебо.

Системни реакции, включително реакции на свръхчувствителност, при HES

В 32-седмичното плацебо-контролирано проучване 1 пациент (2%) в групата, получаваща 300 mg меполизумаб, е съобщил за системна (друга) реакция (мултифокална кожна реакция) и нито един пациент в групата на плацебо не е съобщил системна реакция.

Локални реакции на мястото на инжектиране

Тежка еозинофилна астма

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.

CRSwNP

В плацебо-контролираното проучване реакции на мястото на инжектиране (напр. зачервяване, сърбеж) са се проявили при 2% от пациентите, получаващи 100 mg меполизумаб, и при <1% от пациентите, получаващи плацебо.

EGPA

В плацебо-контролираното проучване реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, зачервяване, подуване) са се проявили при 15% от пациентите, получаващи 300 mg меполизумаб, и при 13% от пациентите, получаващи плацебо.

HES

В плацебо-контролираното проучване реакции на мястото на инжектиране (напр. парене, сърбеж) са се проявили с честота 7% при пациентите, получаващи 300 mg меполизумаб, и 4% при пациентите, получаващи плацебо.

Педиатрична популация

Тежка еозинофилна астма

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.

HES

4 пациенти в юношеска възраст (от 12 до 17 години) са включени в плацебо-контролираното проучване 200622, като един от тях е получавал 300 mg меполизумаб, а 3 са получавали плацебо в продължение на 32 седмици. Всичките 4 пациенти в юношеска възраст са продължили в 20-седмичното открито продължение на проучването 205203 (вж. точка 5.1).

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, посочена в [Приложение V](#).

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

Тежка еозинофилна астма

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/ μl 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 ≥ 40 kg) намалява от 331 до 44 клетки/ μl ($n=10$), намаление от изходно ниво съответно с 85% и 87%. При възрастни, юноши и деца това намаление се наблюдава в рамките на 4 седмици лечение.

CRSwNP

При пациенти с CRSwNP след подкожно приложение на меполизумаб в доза 100 mg веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 52 седмици изходният средногеометричен брой на еозинофилите в кръвта 390 клетки/ μl ($n=206$) се е понижил до 60 клетки/ μl ($n=126$) на седмица 52, което отговаря на 83% понижение на средногеометричната стойност в сравнение с плацебо. Тази стойност на понижението е установена в първите 4 седмици на лечението и се е запазила по време на целия 52-седмичен период на лечение.

EGPA

При пациенти с EGPA след подкожно приложение на 300 mg меполизумаб веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 52 седмици изходният средногеометричен брой на еозинофилите в кръвта 177 клетки/ μl ($n=68$) се е понижил до 38 клетки/ μl ($n=64$) на седмица 52. Понижението на средногеометричната стойност в сравнение с плацебо е 83% и тази стойност на понижението е установена в първите 4 седмици на лечението.

HES

При пациенти с HES (възрастни/юноши) след подкожно приложение на меполизумаб в доза 300 mg на всеки 4 седмици в продължение на 32 седмици, намаление на еозинофилите в кръвта е установено в първите 2 седмици на лечението. На седмица 32 изходният средногеометричен брой на еозинофилите в кръвта 1 460 клетки/ μl ($n=54$) се е понижил до 70 клетки/ μl ($n=48$) и е наблюдавано понижение на средногеометричната стойност с 92% в сравнение с плацебо. Тази стойност на понижението се е запазила и още 20 седмици при пациентите, които са продължили лечението с меполизумаб в откритото продължение на проучването.

Имуногенност

Тежка еозинофилна астма, CRSwNP, EGPA и HES

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 с тежка рефрактерна еозинофилна астма, лекувани с доза 100 mg, 6/196 (3%) от възрастните с CRSwNP, лекувани с доза 100 mg, 1/68 ($<2\%$) от възрастните с EGPA, лекувани с доза 300 mg, и 1/53 (2%) от възрастните и юношите с HES, лекувани с доза 300 mg меполизумаб, прилаган подкожно, имат откриваеми антитела срещу меполизумаб след като са получили поне една доза меполизумаб.

Профилът на имуногенност на меполизумаб в откритите продължения на проучванията при пациентите с тежка рефрактерна еозинофилна астма (n=998), лекувани за период с медиана 2,8 години (диапазон от 4 седмици до 4,5 години), и при пациентите с HES (n=102), лекувани в продължение на 20 седмици, е подобен на този, наблюдаван при плацебо-контролираните проучвания.

При 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 откриваеми 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 откриваеми антитела срещу меполизумаб по време на дългосрочната фаза на проучването.

Неутрализиращи антитела са установени при един възрастен пациент с тежка рефрактерна еозинофилна астма и при никой от пациентите с CRSwNP, EGPA или HES. 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

Тежка еозинофилна астма

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 бета-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% от женски пол, 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 дотогавашния си лекарствен продукт за астма.

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

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
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
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	

	Меполизумаб 100 mg (подкожно) N = 194	Плацебо N = 191
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 спрямо плацебо)	98	
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
MEA112997+MEA115588		
<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)	---

	Меполизумаб 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538	Плацебо N=346
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 дотогавашния си лекарствен продукт 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

	ИТТ 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)	
p-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)	
p-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.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Проучване 205687 (SYNAPSE) е 52-седмично рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано проучване, при което е извършена оценка с 407 пациенти с CRSwNP на възраст 18 и повече години. За включване в проучването пациентите е трябвало да имат скор за симптомите на назална обструкция >5 по визуална аналогова скала (visual analogue scale - VAS) при максимален възможен скор 10, общ скор за симптомите >7 по VAS при максимален възможен скор 10, и скор ≥5 за назалните полипи при двустранна ендоскопия при максимален възможен скор 8 (със скор, не по-

нисък от 2 за всяка носна кухина). Пациентите освен това е трябвало да имат поне една предшестваща хирургична интервенция за назални полипи в последните 10 години.

Основните изходни характеристики са били: средноаритметично (стандартно отклонение SD в скоби) на общия скор на назалните полипи при ендоскопия 5,5 (1,29), средноаритметично (и SD) на скор за назална обструкция по VAS 9,0 (0,83), средноаритметично (и SD) на общия скор на симптомите по VAS 9,1 (0,74), средноаритметично (и SD) на скор за загуба на обоняние по VAS 9,7 (0,72) и средноаритметичен брой точки (и SD) по въпросника за сино-назалното състояние (Sino-Nasal Outcome Test, SNOT-22) 64,1 (18,32). Средногеометричният брой на еозинофилите е бил 390 клетки/ μL (95%-ен доверителен интервал: [360; 420]). 27% от пациентите са били с обостряща се от аспирин респираторна болест (aspirin-exacerbated respiratory disease – AERD) и 48% от пациентите са преминали поне 1 курс на лечение с перорални кортикостероиди за CRSwNP в предходните 12 месеца.

Пациентите са получавали меполизумаб в доза 100 mg или плацебо, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици като допълнение към основното им лечение с интраназално прилагани кортикостероиди.

Съвместните първични крайни точки са промяна спрямо изходната стойност на общия скор за назалните полипи при ендоскопия на седмица 52 и промяна спрямо изходната стойност на средноаритметичния скор за назална обструкция по VAS в седмици 49-52. Главната вторична крайна точка е времето до първата хирургична интервенция за назални полипи до Седмица 52 (като хирургична интервенция се определя всяка процедура с инструменти, при която се извършва срязване и отстраняване на тъкан [напр. полипектомия] в носната кухина). Пациентите, получаващи меполизумаб, са имали значително по-голямо подобрене (понижаване) на общия скор за назалните полипи при ендоскопия на Седмица 52 и скор за назална обструкция по VAS в седмици 49-52 в сравнение с плацебо и всички вторични крайни точки са били статистически значимо в полза на меполизумаб (вж. Таблица 5 и Фигура 1).

Таблица 5: Обобщение на резултатите за първичните и вторични крайни точки (intent to treat популация)

	Плацебо (N=201)	Меполизумаб 100 mg подкожно (N=206)
Съвместни първични крайни точки		
Общ скор при ендоскопия на седмица 52^a		
Медианна стойност на скор при включване в изпитването (min; max)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво р-стойност ^b	0,0	-1,0 <0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^b		-0,73 (-1,11; -0,34)
Подобрение с ≥ 1 точка, n (%)	57 (28)	104 (50)
Подобрение с ≥ 2 точки, n (%)	26 (13)	74 (36)
Скор за назална обструкция по VAS (седмици 49 до 52)^a		
Медианна стойност на скор при включване в изпитването (min; max)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво р-стойност ^b	-0,82	-4,41 <0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^b		-3,14 (-4,09; -2,18)
Подобрение с >1-точка, n (%)	100 (50)	146 (71)
Подобрение с ≥ 3 точки, n (%) ^c	73 (36)	124 (60)

	Плацебо (N=201)	Меполизумаб 100 mg подкожно (N=206)
Главна вторична крайна точка		
Време до първа хирургична интервенция за назални полипи		
Участници с хирургична интервенция	46 (23)	18 (9)
Коефициент на риска (меполизумаб/плацебо) (95% CI) ^д		0,43 (0,25; 0,76)
р-стойност ^д		0,003
Други вторични крайни точки		
Общ скор по VAS (Седмици 49-52) ^а		
Медианна стойност на скората при включване в изпитването (min; max)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво	-0,90	-4,48
р-стойност ^б		<0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^в		-3,18 (-4,10; -2,26)
Подобрение с $\geq 2,5$ точки (%) ^е	40	64
Общ скор по SNOT-22 на седмица 52 ^{а, ж}		
n	198	205
Медианна стойност на скората при включване в изпитването (min; max)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво	-14,0	-30,0
р-стойност ^б		<0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^в		-16,49 (-23,57; -9,42)
Подобрение с ≥ 28 точки (%) ^е	32	54
Пациенти, нуждаещи се от системно приложение на кортикостероиди поради назални полипи до Седмица 52		
Брой пациенти с ≥ 1 курс	74 (37)	52 (25)
Съотношение на шансовете в сравнение с плацебо (95% CI) ^з		0,58 (0,36; 0,92)
р-стойност ^и		0,020
Съставен скор по VAS – назални симптоми (Седмици 49-52) ^{а, и}		
Медианна стойност на скората при включване в изпитването (min; max)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво	-0,89	-3,96
р-стойност ^б		<0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^в		-2,68 (-3,44; -1,91)
Подобрение с ≥ 2 точки (%) ^е	40	66
Скор по VAS за загуба на обонянето (Седмици 49-52) ^а		
Медианна стойност на скората при включване в изпитването (min; max)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво	0,00	-0,53
р-стойност ^б		<0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^в		-0,37 (-0,65; -0,08)
Подобрение с ≥ 3 точки (%) ^е	19	36

^а За пациенти с назална хирургична интервенция/синупластика, извършена преди посещението, е използван най-лошият скор на съответния пациент преди назалната хирургична интервенция/синупластиката. За тези, оттеглили се от проучването без назална хирургична интервенция/синупластика, е използван най-лошият скор на съответния пациент, наблюдаван преди оттеглянето от проучването.

^б Въз основа на Wilcoxon rank-sum test.

^в Квантилна регресия с ковариати терапевтична група, географска област, изходен скор и \log_e от изходния брой на еозинофилите в кръвта.

[†] При тази оценка като значима промяна за пациент се смята подобрене с три точки по отношение на назалната обструкция по VAS.

[‡] Оценени чрез модел на Кокс за пропорционалност на риска (Cox Proportional Hazards Model) с ковариати група на третиране, географска област, изходен общ скор при ендоскопия (централно оценена), изходна оценка на назалната обструкция по VAS, \log_e от изходния брой на еозинофилите в кръвта и брой предишни хирургични интервенции (1, 2, >2 като ординална променлива).

[°] Праговата стойност за подобрене е определена като значима промяна за пациента при тази оценка.

^{*} Подобрене, наблюдавано във всичките 6 раздела за симптомите и отражението на CRSwNP.

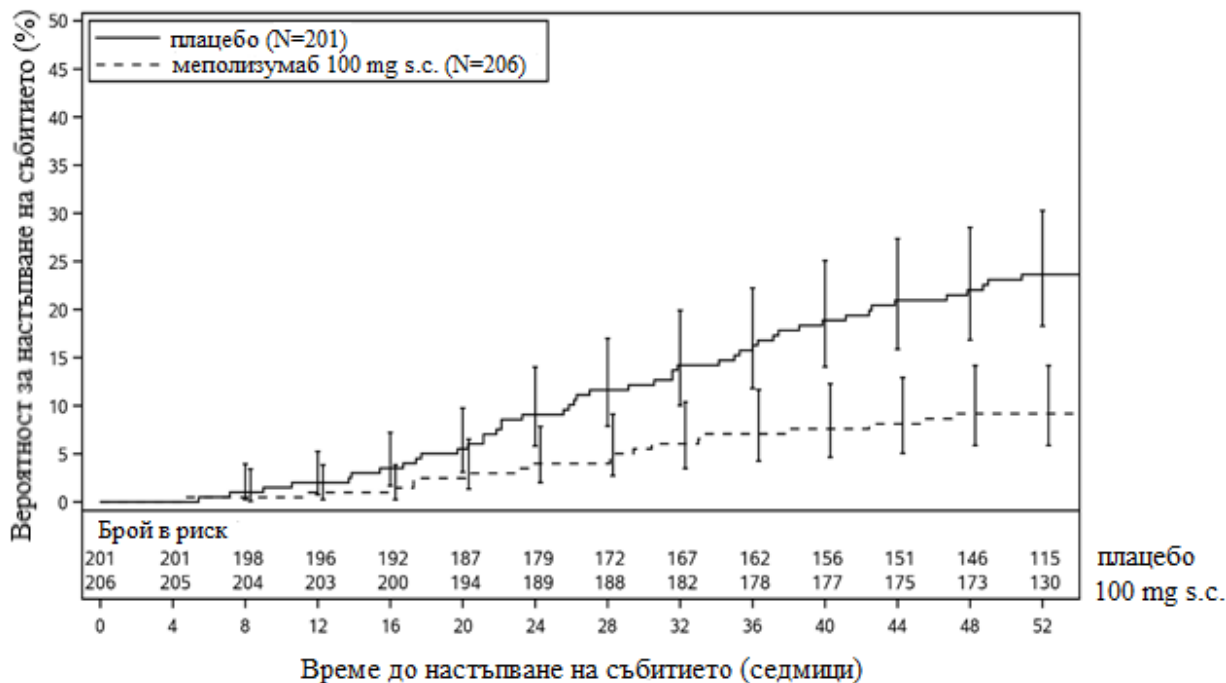
³ Анализ чрез логистичен регресионен модел с ковариати група на третиране, географска област, брой на курсовете перорални кортикостероиди за назалните полипи в последните 12 месеца (0, 1, >1 като ординална променлива), изходен общ скор за назалните полипи при ендоскопия (централно оценена), изходен скор за назална обструкция по VAS и \log_e от изходния брой на еозинофилите в кръвта.

^и Съставен скор по VAS за назална обструкция, секрет от носа, мукус в гърлото и загуба на обоняние.

Време до първата хирургична интервенция за назални полипи

По време на 52-седмичния период на лечение вероятността за хирургична интервенция за назални полипи при пациентите в групата на меполизумаб е по-ниска отколкото при пациентите в групата на плацебо. Вероятността за хирургична интервенция по време на периода на лечение при пациентите, лекувани с меполизумаб, е значително по-ниска с 57% в сравнение с групата на плацебо (коefficient на риска: 0,43; 95%-ен доверителен интервал [0,25; 0,76]; $p=0,003$).

Фигура 1: Крива по Kaplan Meier за времето до първа хирургична интервенция за назални полипи



Post-hoc анализ на дела на пациентите с хирургична интервенция показва 61% понижение на вероятността за хирургична интервенция в сравнение с плацебо (odds ratio, OR: 0,39, 95%-ен доверителен интервал: [0,21; 0,72]; $p= 0,003$).

Пациенти с CRSwNP и съпътстваща астма

При 289 (71%) пациенти със съпътстваща астма предварително планираните анализи са показали подобрения в съвместните първични крайни точки в сравнение с плацебо като установените в общата популация пациенти, получавали 100 mg меполизумаб. Освен това при тези пациенти на Седмица 52 в групата на 100 mg меполизумаб е имало по-голямо подобрение в контрола на астмата, измерен чрез въпросник за овладяването на астмата (Asthma Control Questionnaire, ACQ-5), в сравнение с плацебо (медианна стойност на промяната [Q1, Q3] -0,80 [-2,20; 0,00] и 0,00 [-1,10; 0,20] съответно).

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (EGPA)

МЕА115921 е рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично проучване, в което е извършена оценка при 136 възрастни с EGPA, които са имали анамнестични данни, свидетелстващи за пристъпно или рефрактерно заболяване, и са били на установено перорално кортикостероидно лечение ($\geq 7,5$ до ≤ 50 mg/ден преднизолон/преднизон), със или без установено имunosупресивно лечение (с изключение на циклофосфамид). Друго поддържащо стандартно лечение по време на проучването е било разрешено. Петдесет и три процента (n=72) са били същевременно на съпътстващо установено имunosупресивно лечение. В проучването МЕА115921 не са включвани пациенти с органозастрашаваща или животозастрашаваща EGPA.

Пациентите са получавали меполизумаб в доза 300 mg или плацебо, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици в допълнение към тяхното основно лечение с преднизолон/преднизон със или без имunosупресивно лечение. Дозата на пероралните кортикостероиди е променяна по преценка на изследователя.

Ремисия

Съвместните първични крайни точки са общата сумарна продължителност на ремисия, определена като BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) =0 плюс доза преднизолон/преднизон ≤ 4 mg/ден, и дялът на пациентите в ремисия на 36-тата и 48-та седмица на лечението. BVAS=0 представлява липса на активен васкулит.

В сравнение с плацебо пациентите, получаващи меполизумаб 300 mg, са постигнали значително по-високо сумарно време в ремисия. Освен това в сравнение с плацебо значително по-голям дял от пациентите, получаващи 300 mg меполизумаб, са постигнали ремисия на Седмица 36 и Седмица 48 (Таблица 6).

По отношение и на двете съвместни първични крайни точки благоприятният ефект, наблюдаван след лечение с 300 mg меполизумаб в сравнение с плацебо, е налице независимо дали пациентите са получавали имunosупресивна терапия в допълнение към основното кортикостероидно лечение.

И при прилагане на дефиницията на вторичната крайна точка за ремисия като BVAS=0 плюс преднизолон/преднизон $\leq 7,5$ mg/ден пациентите, получаващи 300 mg меполизумаб, са постигнали значително по-високо сумарно време в ремисия ($p < 0,001$) и по-голям дял от пациентите са били в ремисия в Седмица 36 и Седмица 48 ($p < 0,001$) в сравнение с плацебо.

Таблица 6: Анализи по отношение на съвместните първични крайни точки

	Брой (%) пациенти	
	Плацебо N=68	Меполизумаб 300 mg N=68
Сумарна продължителност на ремисия в 52-седмичния период		
0	55 (81)	32 (47)
>0 до <12 седмици	8 (12)	8 (12)
12 до <24 седмици	3 (4)	9 (13)
24 до <36 седмици	0	10 (15)
≥36 седмици	2 (3)	9 (13)
Съотношение на шансовете (меполизумаб/плацебо)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-стойност	---	<0,001
Пациенти в ремисия на Седмици 36 и 48	2 (3)	22 (32)
Съотношение на шансовете (меполизумаб/плацебо)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-стойност	---	<0,001

Съотношение на шансовете >1 е в полза на меполизумаб. Ремисия: BVAS=0 и доза на пероралните кортикостероиди ≤ 4 mg/ден.

Пристъп

В сравнение с плацебо времето до настъпване на първи пристъп е било значително по-дълго при пациенти, получаващи 300 mg меполизумаб (p<0,001). Освен това пациентите, получаващи меполизумаб, са имали 50% понижение на годишната честота на пристъпите в сравнение с плацебо: 1,14 спрямо 2,27.

Понижение на дозата на пероралните кортикостероиди

В Седмици 48-52 пациентите, лекувани с меполизумаб, са приемали значително по-ниска средна дневна доза перорални кортикостероиди (oral corticosteroids – OCS) в сравнение с пациентите в групата на плацебо. По време на Седмици 48 до 52, 59% и 44% от пациентите, лекувани с меполизумаб, са постигнали средна дневна доза на OCS съответно ≤ 7,5 mg и ≤ 4 mg, като съответният дял на пациентите в групата на плацебо е 33% и 7%. 18% от пациентите в групата на меполизумаб са успели постепенно да спрат напълно употребата на OCS в сравнение с 3% в групата на плацебо.

Въпросник за овладяването на астмата – 6 (Asthma Control Questionnaire - 6, ACQ-6)

Пациентите, лекувани с меполизумаб, са имали значително подобрение в средния скор по ACQ 6 по време на Седмици 49-52 в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо.

Хиперезинофилен синдром (HES)

Проучването 200622 е рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 32-седмично проучване, при което е извършена оценка със 108 пациенти на възраст ≥ 12 с HES. Пациентите са получавали 300 mg меполизумаб или плацебо, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици, като в същото време са продължили и прилагането на своето лечение за HES. В проучването 200622 лечението за HES е включвало перорални кортикостероиди, имуносупресивна, цитотоксична терапия или други симптоматични лечения при HES като омепразол, без да се ограничава само до това. Пациентите към момента на включването им в проучването са имали най-малко две обостряния на HES през предходните 12 месеца и са имали брой на еозинофилите в кръвта ≥ 1 000 клетки/μl по време на скрининга. Пациенти, позитивни за FIP1L1-PDGFRα киназа, не са включвани в проучването.

Първичната крайна точка на проучването 200622 е делът от пациентите, които са изпитали обостряне на HES по време на 32-седмичния период на лечение. Обострянето на HES е било дефинирано като влошаване на клиничните признаци и симптоми на HES, което води до необходимост от повишаване на дозата на пероралните кортикостероиди или повишаване/добавяне на цитотоксична или имunosупресивна терапия за HES или прилагане на заслепени активни перорални кортикостероиди (≥ 2 курса) поради повишени еозинофили в кръвта.

Първичният анализ сравнява пациентите в групите на лечение с меполизумаб и на плацебо, които са изпитали обостряне на HES или са се оттеглили от проучването. По време на 32-седмичния период на лечение 50% по-малко пациенти са изпитали обостряне на HES или са се оттеглили от проучването, когато са лекувани с 300 mg меполизумаб, в сравнение с плацебо; 28% спрямо 56% съответно (OR 0,28, 95%-ен доверителен интервал: [0,12; 0,64]) (вж. Таблица 7).

Вторичните крайни точки са времето до първо обостряне на HES, дял на пациентите, които са изпитали обостряне на HES в периода от Седмица 20 до Седмица 32, честота на обострянията на HES и промяна в тежестта на умората спрямо изходното ниво. Всички вторични крайни точки са статистически значими и са в подкрепа на първичната крайна точка (вж. Фигура 2 и Таблица 8).

Таблица 7: Резултати за първичната крайна точка/анализ на intent to treat (ITT) популацията (проучване 200622)

	Меполизумаб 300 mg N= 54	Плацебо N= 54
Дял на пациентите, изпитали обостряне на HES		
Пациенти с ≥ 1 обостряне на HES или оттеглили се от проучването (%)	15 (28)	30 (56)
Пациенти с ≥ 1 обостряне на HES (%)	14 (26)	28 (52)
Пациенти без обостряне на HES, които са се оттеглили (%)	1 (2)	2 (4)
Съотношение на шансовете (95% CI)	0,28 (0,12, 0,64)	
p-стойност по CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Време до първо обостряне

Пациентите, които са получавали 300 mg меполизумаб, са имали значително увеличение на времето до първото обостряне на HES в сравнение с плацебо. Рискът от първо обостряне на HES по време на периода на лечение е с 66% по-нисък при пациентите, лекувани с меполизумаб, в сравнение с плацебо (коэффициент на риска: 0,34; 95 %-ен доверителен интервал [0,18; 0,67]; $p=0,002$).

Фигура 2 Крива на Kaplan Meier за времето до първо обостряне на HES

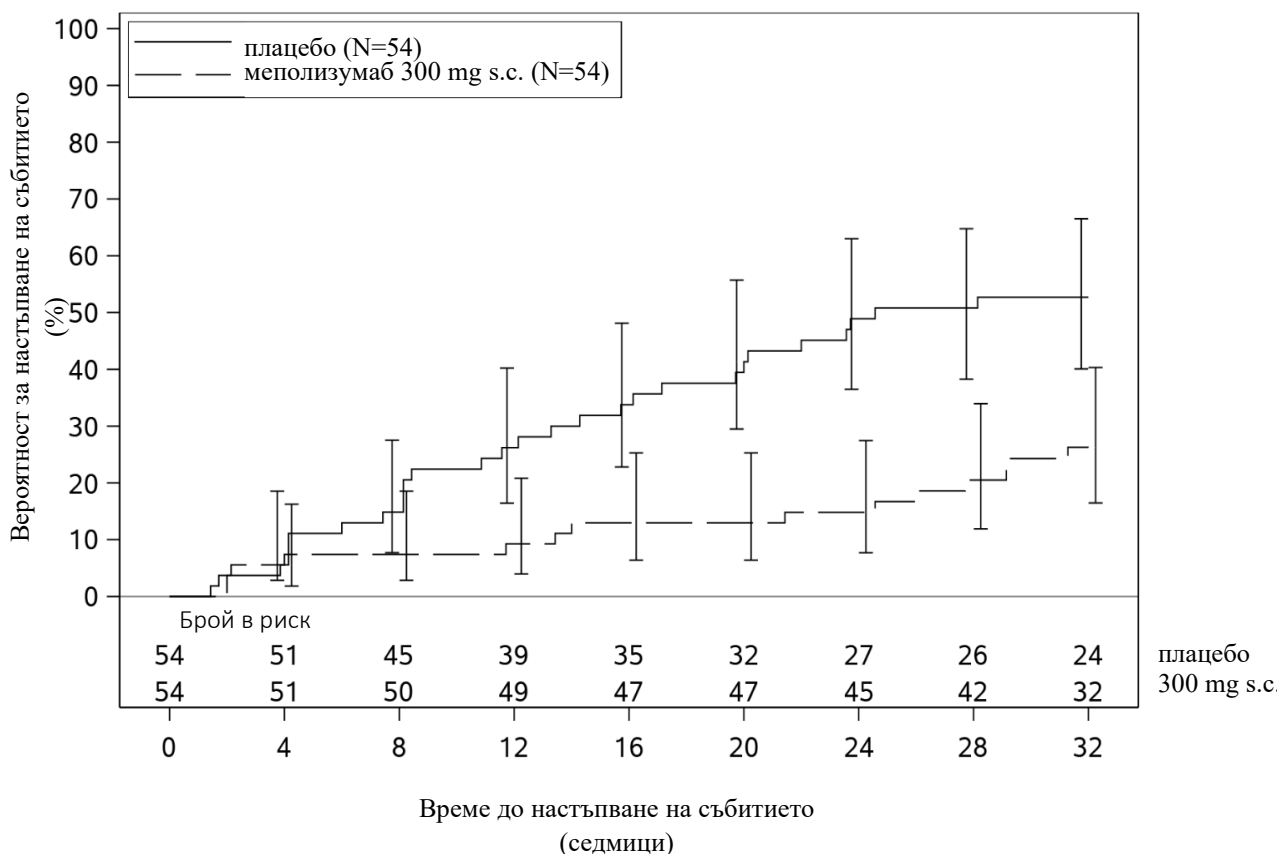


Таблица 8: Резултати за други вторични крайни точки в intent to treat (ITT) популацията (проучване 200622)

	Меполизумаб 300 mg N= 54	Плацебо N= 54
Обострянния на HES по време на седмица 20 и до седмица 32 включително		
Пациенти с ≥ 1 обостряне на HES или оттеглили се от проучването (%)	9 (17)	19 (35)
Съотношение на шансовете (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
p-стойност по CMH	0,02	
Честота на обостряннията на HES		
Оценена средна честота/година	0,50	1,46
Съотношение на честотите (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-стойност по Wilcoxon Rank Sum Test	0,002	
Промяна спрямо изходното ниво в тежестта на умората въз основа на Точка 3 (най-високо ниво на умората през изминалите 24 часа) в Краткия въпросник за оценка на умората (Brief Fatigue Inventory, BFI) на седмица 32^b		
Медианна стойност на промяната в точка 3 на BFI	-0,66	0,32
Сравнение на p-стойностите (меполизумаб спрямо плацебо) по Wilcoxon Rank Sum Test	0,036	

^a съотношение на честотите <1 е в полза на меполизумаб.

⁶ при пациентите с липсващи данни е включена най-лошата наблюдавана стойност. Скала на VFI точка 3: 0 = без умора до 10 = най-тежката, която можете да си представите
CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Открито продължение (ОП)

Проучване 205203 е 20-седмично открито продължение на проучване 200622. Било е позволено терапията за HES да се адаптира според местните стандарти за лечение, докато лечението с 300 mg меполизумаб се продължава, като се започне от Седмица 4. В това проучване ефектът от лечението с меполизумаб върху намаляването на обострянията на HES, съобщен по време на проучване 200622, се е запазил при пациентите, които са продължили лечението с меполизумаб в проучването 205203, в което 94% (47/50) от пациентите не са изпитали обостряне.

От 72 пациенти, при които са били необходими перорални кортикостероиди по време на Седмици 0 до 4 на ОП, 28% от пациентите са постигнали средно понижаване на дневната доза на пероралните кортикостероиди с $\geq 50\%$ по време на Седмици 16 до 20.

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).

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (EGPA)

Не са налични клинични данни при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

HES

4 пациенти в юношеска възраст (от 12 до 17 години) са включени в проучване 200622; от тях 1 е получавал 300 mg меполизумаб, а 3 са получавали плацебо в продължение на 32 седмици. Единственият от тези пациенти, лекуван с меполизумаб в 32-седмичното проучване 200622, не е имал обостряне на HES. Всичките 4 пациенти в юношеска възраст, завършили проучване 200622, са продължили в 20-седмичното открито продължение 205203, в което 1 от тях е изпитал едно обостряне на HES.

5.2 Фармакокинетични свойства

След подкожно приложение при пациенти с астма и CRSwNP меполизумаб проявява приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия интервал от 12,5 mg до 250 mg. При подкожно приложение на 300 mg меполизумаб системната експозиция е приблизително 3 пъти по-висока от системната експозиция при доза 100 mg меполизумаб. След подкожно приложение на единична доза 100 mg меполизумаб при здрави доброволци системната експозиция на меполизумаб е сравнима между лекарствените форми.

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

Тежка еозинофилна астма и HES

Налични са ограничени фармакокинетични данни при педиатричната популация (59 пациенти с еозинофилен езофагит, 55 пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма и 1 пациент с HES). 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 или HES, включени в проучвания фаза 3, съответства на данните при възрастни (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката (ФК) при деца след подкожно приложение при пациенти 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 тази при възрастните при приложение на 100 mg. Тази схема на прилагане се счита за приемлива поради широкия терапевтичен индекс на меполизумаб.

EGPA

Фармакокинетиката на меполизумаб при деца (на възраст от 6 до 17 години) с EGPA е прогнозирана чрез използване на моделиране и симулация, основаващи се на фармакокинетиката при други еозинофилни заболявания, и се очаква да съответства на тази, наблюдавана при деца с тежка еозинофилна астма. При препоръчителната дозировка при деца на възраст от 6 до 11 години с тегло 15-70 kg се очаква експозицията да се запази средно в рамките на 26% от тази при възрастни при доза 300 mg.

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 прилагане 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 очистване 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
Лимонена киселина монохидрат
Полисорбат 80
Динатриев едетат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако е необходимо, предварително напълнената писалка и предварително напълнената спринцовка/спринцовки може да се извадят от хладилника и да се съхраняват в неотворената опаковка до 7 дни при стайна температура (до 30°C), защитена от светлина. Опаковката трябва да се изхвърли, ако е съхранявана извън хладилник за повече от 7 дни.

Предварително напълнената писалка или предварително напълнената спринцовка/спринцовки трябва да се приложат в рамките на 8 часа след отваряне на опаковката. Трябва да се изхвърлят, ако не са приложени в рамките на 8 часа.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип 1 с фиксирана игла (от неръждаема стомана) в предварително напълнена писалка.

Видове опаковки:

1 предварително напълнена писалка

Групова опаковка, съдържаща 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени писалки

Групова опаковка, съдържаща 9 (9 опаковки по 1) предварително напълнени писалки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип 1 с фиксирана игла (от неръждаема стомана) с пасивен предпазител на иглата.

Видове опаковки:

1 предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка, съдържаща 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

Групова опаковка, съдържаща 9 (9 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,4 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип 1 с вместимост 1 ml с фиксирана игла (от неръждаема стомана) с пасивен предпазител на иглата.

Видове опаковки:

1 предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка, съдържаща 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение, разтворът трябва да се провери визуално. Разтворът трябва да е бистър до опалесциращ, с безцветен до бледожълт или до бледокафяв цвят. Ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици, не трябва да се използва.

След изваждане на предварително напълнената писалка или предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника, те трябва да се оставят да достигнат стайна температура поне 30 минути преди инжектиране на Nucala.

Подробни инструкции за подкожно приложение на Nucala в предварително напълнена писалка или предварително напълнена спринцовка/спринцовки са предоставени в края на листовката.

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

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/15/1043/003 1 предварително напълнена писалка

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) предварително напълнени писалки (групова опаковка)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) предварително напълнени писалки (групова опаковка)

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/15/1043/005 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки (групова опаковка)

EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) предварително напълнени спринцовки (групова опаковка)

Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/15/1043/009 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки (групова опаковка)

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

Дата на първо разрешаване: 02 декември 2015 г.

Дата на последно подновяване: 10 август 2020 г.

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>.

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

Тежка еозинофилна астма

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).

Хроничен риносинусит с назална полипоза (chronic rhinosinusitis with nasal polyps - CRSwNP)

Nucala е показан като допълващо лечение към интраназално приложение на кортикостероиди за лечение на възрастни с тежък CRSwNP, при които терапията със системни кортикостероиди и/или хирургична интервенция не осигурява достатъчно повлияване на заболяването.

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - EGPA)

Nucala е показан като допълващо лечение при пациенти на възраст 6 и повече години с пристъпно-ремитентна или рефрактерна еозинофилна грануломатоза с полиангиит (EGPA).

Хипереозинофилен синдром (hypereosinophilic syndrome - HES)

Nucala е показан като допълващо лечение при възрастни с недостатъчно овладян хипереозинофилен синдром, за който не се установява нехематологична вторична причина (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, CRSwNP, EGPA или HES.

Дозировка

Тежка еозинофилна астма

Възрастни и юноши на 12 и повече 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 най-малко веднъж годишно в зависимост от оценката на лекаря за тежестта на заболяването на пациента и степента на контрол на екзацербациите.

CRSwNP

Възрастни

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

Nucala е предназначен за дългосрочно лечение. При пациенти, които не се повлияват от лечението за CRSwNP в продължение на 24 седмици, може да се обмислят други терапии. При някои пациенти с първоначално частично повлияване може да настъпи подобрене при продължаване на лечението след 24-тата седмица.

EGPA

Възрастни и юноши на възраст 12 и повече години

Препоръчителната доза меполизумаб е 300 mg, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

Дозировката на меполизумаб при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с EGPA се основава на данни, получени чрез моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло ≥ 40 kg

Препоръчителната доза меполизумаб е 200 mg, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

Деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло < 40 kg

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

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

При пациенти, при които се появят животозастрашаващи прояви на EGPA, също трябва да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, тъй като Nucala не е проучван при тази популация.

HES

Възрастни

Препоръчителната доза меполизумаб е 300 mg, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

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

При пациенти, при които се появяват животозастрашаващи прояви на HES, също трябва да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, тъй като Nucala не е проучван в тази популация.

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

Тежка еозинофилна астма

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 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).

CRSwNP при деца на възраст под 18 години

Безопасността и ефикасността при деца с CRSwNP на възраст под 18 години не са установени.

Липсват данни.

EGPA при деца на възраст под 6 години

Безопасността и ефикасността на меполизумаб при деца на възраст под 6 години не са установени.

Липсват данни.

HES при деца на възраст под 18 години

Безопасността и ефикасността на меполизумаб при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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.

При дози, изискващи приложението на повече от една инжекция, се препоръчва всяка инжекция да се прилага на разстояние най-малко 5 cm от другите.

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, бронхоспазъм, 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.

Органозаstraшаваща или животозаstraшаваща EGPA

Nucala не е проучван при пациенти с органозаstraшаващи или животозаstraшаващи прояви на EGPA (вж. точка 4.2).

Животозастрашаващ HES

Nucala не е проучван при пациенти с животозастрашаващи прояви на HES (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 100 mg, т.е. 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 дългопашати 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 реакции

Резюме на профила на безопасност

Тежка еозинофилна астма

В плацебо-контролирани проучвания при възрастни и юноши 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%).

CRSwNP

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с CRSwNP най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са главоболие (18%) и болка в гърба (7%).

EGPA

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с EGPA най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са главоболие (32%), реакции на мястото на инжектиране (15%) и болка в гърба (13%). Системни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност са съобщени от 4% от пациентите с EGPA.

HES

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с HES най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са главоболие (13%), инфекции на пикочните пътища (9%), реакции на мястото на инжектиране и пирексия (7% за всяка от тях).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции от плацебо-контролирани проучвания при пациенти с тежка еозинофилна астма, получаващи подкожно (s.c.) 100 mg меполизумаб (n = 263), от едно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично проучване при пациенти с CRSwNP, получаващи 100 mg меполизумаб подкожно (n=206), при пациенти с EGPA, получаващи 300 mg меполизумаб подкожно (n=68), от двойносляпо плацебо-контролирано 32-седмично проучване при пациенти с HES, получаващи 300 mg меполизумаб подкожно (n=54) и от спонтанни постмаркетингови съобщения. Налични са и 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). Профилът на безопасност на меполизумаб при пациенти с HES (n=102), включени в 20-седмично открито продължение на проучването, е подобен на профила на безопасност при пациентите в основното плацебо-контролирано проучване.

Честотата на нежеланите реакции се определя като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); 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

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
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 инжектиране Пирексия	Чести

* Системни реакции, включително свръхчувствителност, са съобщавани с обща честота, сравнима с тази при плацебо в проучванията при тежка еозинофилна астма. 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 при пациентите в проучванията при тежка еозинофилна астма, са обрив, зачервяване и миалгия. Тези прояви са докладвани не често и при <1% от пациентите, получавали подкожно 100 mg меполизумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Системни реакции, включително реакции на свръхчувствителност, при CRSwNP

В 52-седмичното плацебо-контролирано проучване системни алергични реакции (свръхчувствителност от тип I) са съобщени при 2 пациенти (<1%) в групата на 100 mg меполизумаб и при нито един от пациентите в групата на плацебо. Други системни реакции не са съобщени от нито един пациент в групата на 100 mg меполизумаб и са съобщени при 1 пациент (<1%) в групата на плацебо.

Системни реакции, включително реакции на свръхчувствителност, при EGPA

В 52-седмичното плацебо-контролирано проучване процентът на пациентите, проявили системни (алергични и неалергични) реакции е 6% в групата, получаваща 300 mg меполизумаб, и 1% в групата на плацебо. Системни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност са съобщени от 4% от пациентите в групата на 300 mg меполизумаб и 1% от пациентите в групата на плацебо. Системни реакции от неалергичен тип (ангиоедем) са съобщени от 1 (1%) пациент в групата, получаваща 300 mg меполизумаб, и от нито един от пациентите в групата на плацебо.

Системни реакции, включително реакции на свръхчувствителност, при HES

В 32-седмичното плацебо-контролирано проучване 1 пациент (2%) в групата, получаваща 300 mg меполизумаб, е съобщил за системна (друга) реакция (мултифокална кожна реакция) и нито един пациент в групата на плацебо не е съобщил системна реакция.

Локални реакции на мястото на инжектиране

Тежка еозинофилна астма

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.

CRSwNP

В плацебо-контролираното проучване реакции на мястото на инжектиране (напр. зачервяване, сърбеж) са се проявили при 2% от пациентите, получаващи 100 mg меполизумаб, и при <1% от пациентите, получаващи плацебо.

EGPA

В плацебо-контролираното проучване реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, зачервяване, подуване) са се проявили при 15% от пациентите, получаващи 300 mg меполизумаб, и при 13% от пациентите, получаващи плацебо.

HES

В плацебо-контролираното проучване реакции на мястото на инжектиране (напр. парене, сърбеж) са се проявили с честота 7% при пациентите, получаващи 300 mg меполизумаб, и 4% при пациентите, получаващи плацебо.

Педиатрична популация

Тежка еозинофилна астма

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.

HES

4 пациенти в юношеска възраст (от 12 до 17 години) са включени в плацебо-контролираното проучване 200622, като един от тях е получавал 300 mg меполизумаб, а 3 са получавали плацебо в продължение на 32 седмици. Всичките 4 пациенти в юношеска възраст са продължили в 20-седмичното открито продължение на проучването 205203 (вж. точка 5.1).

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, посочена в [Приложение V](#)**.

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

Тежка еозинофилна астма

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.

CRSwNP

При пациенти с CRSwNP след подкожно приложение на меполизумаб в доза 100 mg веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 52 седмици изходният средногеометричен брой на еозинофилите в кръвта 390 клетки/ μ l (n=206) се е понижил до 60 клетки/ μ l (n=126) на седмица 52, което отговаря на 83% понижение на средногеометричната стойност в сравнение с плацебо. Тази стойност на понижението е установена в първите 4 седмици на лечението и се е запазила по време на целия 52-седмичен период на лечение.

EGPA

При пациенти с EGPA след подкожно приложение на 300 mg меполизумаб веднъж на всеки 4 седмици в продължение на 52 седмици изходният средногеометричен брой на еозинофилите в кръвта 177 клетки/ μ l (n=68) се е понижил до 38 клетки/ μ l (n=64) на седмица 52. Понижението на средногеометричната стойност в сравнение с плацебо е 83% и тази стойност на понижението е установена в първите 4 седмици на лечението.

HES

При пациенти с HES (възрастни/юноши) след подкожно приложение на меполизумаб в доза 300 mg на всеки 4 седмици в продължение на 32 седмици, намаление на еозинофилите в кръвта е установено в първите 2 седмици на лечението. На седмица 32 изходният средногеометричен брой на еозинофилите в кръвта 1 460 клетки/ μ l (n=54) се е понижил до 70 клетки/ μ l (n=48) и е наблюдавано понижение на средногеометричната стойност с 92% в сравнение с плацебо. Тази стойност на понижението се е запазила и още 20 седмици при пациентите, които са продължили лечението с меполизумаб в откритото продължение на проучването.

Имуногенност

Тежка еозинофилна астма, CRSwNP, EGPA и HES

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 с тежка рефрактерна еозинофилна астма, лекувани с доза 100 mg, 6/196 (3%) от възрастните с CRSwNP, лекувани с доза 100 mg, 1/68 (<2%) от възрастните с EGPA, лекувани с доза 300 mg, и 1/53 (2%) от възрастните и юношите с HES, лекувани с доза 300 mg меполизумаб, прилаган подкожно, имат откриваеми антитела срещу меполизумаб след като са получили поне една доза меполизумаб.

Профилът на имуногенност на меполизумаб в откритите продължения на проучванията при пациентите с тежка рефрактерна еозинофилна астма (n=998), лекувани за период с медиана 2,8 години (диапазон от 4 седмици до 4,5 години), и при пациентите с HES (n=102), лекувани в продължение на 20 седмици, е подобен на този наблюдаван при плацебо-контролираните проучвания. При 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 откриваеми 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 откриваеми антитела срещу меполизумаб по време на дългосрочната фаза на проучването. Неутрализиращи антитела са установени при един възрастен пациент с тежка рефрактерна еозинофилна астма и при никой от пациентите с CRSwNP, EGPA или HES. 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

Тежка еозинофилна астма

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 бета-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% от женски пол, 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 дотогавашния си лекарствен продукт за астма.

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

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 (MENSA)

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 спрямо плацебо)	98	
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 (МЕА112997 и МЕА115588) 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 МЕА115575 (SIRIUS)

МЕА115575 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 дотогавашния си лекарствен продукт 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)	
p-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)	
p-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.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Проучване 205687 (SYNAPSE) е 52-седмично рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано проучване, при което е извършена оценка с 407 пациенти с CRSwNP на възраст 18 и повече години. За включване в проучването пациентите е трябвало да имат скор за симптомите на назална обструкция >5 по визуална аналогова скала (visual analogue scale - VAS) при максимален възможен скор 10, общ скор на симптомите >7 по VAS при максимален възможен скор 10, и скор ≥ 5 на назалните полипи при двустранна ендоскопия при максимален възможен скор 8 (със скор, не по-нисък от 2 за всяка носна кухина). Пациентите освен това е трябвало да имат поне една предшестваща хирургична интервенция за назални полипи в последните 10 години.

Основните изходни характеристики са били: средноаритметично (стандартно отклонение SD в скоби) на общия скор за назалните полипи при ендоскопия 5,5 (1,29), средноаритметично (и SD) на скор за назална обструкция по VAS 9,0 (0,83), средноаритметично (и SD) на общия скор на симптомите по VAS 9,1 (0,74), средноаритметично (и SD) на скор за загуба на обоняние по VAS 9,7 (0,72) и средноаритметичен брой точки (и SD) по въпросника за сино-назалното състояние (Sino-Nasal Outcome Test, SNOT-22) 64,1 (18,32). Средногеометричният брой на еозинофилите е бил 390 клетки/ μL (95%-ен доверителен интервал: [360; 420]). 27% от пациентите са били с обостряща се от аспирин респираторна болест (aspirin-exacerbated respiratory disease – AERD) и 48% от пациентите са преминали поне 1 курс на лечение с перорални кортикостероиди за CRSwNP в предходните 12 месеца.

Пациентите са получавали меполизумаб в доза 100 mg или плацебо, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици като допълнение към основното им лечение с интраназално прилагани кортикостероиди.

Съвместните първични крайни точки са промяна спрямо изходната стойност на общия скор за назалните полипи при ендоскопия на седмица 52 и промяна спрямо изходната стойност на средноаритметичния скор за назална обструкция по VAS в седмици 49-52. Главната вторична крайна точка е времето до първата хирургична интервенция за назални полипи до Седмица 52 (като хирургична интервенция се определя всяка процедура с инструменти, при която се извършва срязване и отстраняване на тъкан [напр. полипектомия] в носната кухина). Пациентите, получаващи меполизумаб, са имали значително по-голямо подобрене (понижаване) на общия скор за назалните полипи при ендоскопия на Седмица 52 и скор за назална обструкция по VAS в седмици 49-52 в сравнение с плацебо и всички вторични крайни точки са били статистически значимо в полза на меполизумаб (вж. Таблица 5 и Фигура 1).

Таблица 5: Обобщение на резултатите за първичните и вторични крайни точки (intent to treat популация)

	Плацебо (N=201)	Меполизумаб 100 mg подкожно (N=206)
Съвместни първични крайни точки		
Общ скор при ендоскопия на седмица 52^a		
Медианна стойност на скор при включване в изпитването (min; max)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво р-стойност ^b	0,0	-1,0 <0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^b		-0,73 (-1,11; -0,34)
Подобрение с ≥ 1 точка, n (%)	57 (28)	104 (50)
Подобрение с ≥ 2 точки, n (%)	26 (13)	74 (36)

	Плацебо (N=201)	Меполизумаб 100 mg подкожно (N=206)
Скор за назална обструкция по VAS (седмици 49 до 52) ^a		
Медианна стойност на скората при включване в изпитването (min; max)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво p-стойност ^b	-0,82	-4,41 <0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^b		-3,14 (-4,09; -2,18)
Подобрение с >1-точка, n (%)	100 (50)	146 (71)
Подобрение с ≥3 точки, n (%) ^f	73 (36)	124 (60)
Главна вторична крайна точка		
Време до първа хирургична интервенция за назални полипи		
Участници с хирургична интервенция	46 (23)	18 (9)
Коефициент на риска (меполизумаб/плацебо) (95% CI) ^d		0,43 (0,25; 0,76)
p-стойност ^d		0,003
Други вторични крайни точки		
Общ скор по VAS (Седмици 49-52) ^a		
Медианна стойност на скората при включване в изпитването (min; max)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво p-стойност ^b	-0,90	-4,48 <0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^b		-3,18 (-4,10; -2,26)
Подобрение с ≥2,5 точки (%) ^e	40	64
Общ скор по SNOT-22 на седмица 52 ^{a, ж}		
n	198	205
Медианна стойност на скората при включване в изпитването (min; max)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво p-стойност ^b	-14,0	-30,0 <0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^b		-16,49 (-23,57; -9,42)
Подобрение с ≥28 точки (%) ^c	32	54
Пациенти, нуждаещи се от системно приложение на кортикостероиди поради назални полипи до Седмица 52		
Брой пациенти с ≥1 курс	74 (37)	52 (25)
Съотношение на шансовете в сравнение с плацебо (95% CI) ^з		0,58 (0,36; 0,92)
p-стойност ^h		0,020
Съставен скор по VAS – назални симптоми (Седмици 49-52) ^{a, и}		
Медианна стойност на оценката при включване в изпитването (min; max)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво p-стойност ^b	-0,89	-3,96 <0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^b		-2,68 (-3,44; -1,91)
Подобрение с ≥2 точки (%) ^e	40	66
Скор по VAS за загуба на обонянието (Седмици 49-52) ^a		
Медианна стойност на скората при включване в изпитването (min; max)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Медианна стойност на промяната спрямо изходното ниво p-стойност ^b	0,00	-0,53 <0,001
Разлика в медианните стойности (95% CI) ^b		-0,37 (-0,65; -0,08)
Подобрение с ≥3 точки (%) ^e	19	36

^a За пациенти с назална хирургична интервенция/синупластика, извършена преди посещението, е използван най-лошият скор на съответния пациент преди назалната хирургична интервенция/синупластиката. За тези, оттеглили се от проучването без назална хирургична интервенция/синупластика, е използван най-лошият скор на съответния пациент, наблюдаван преди оттеглянето от проучването.

^b Въз основа на Wilcoxon rank-sum test.

^b Квантилна регресия с ковариати група на третиране, географска област, изходен скор и \log_e от изходния брой на еозинофилите в кръвта.

^r При тази оценка като значима промяна за пациент се смята подобрение с три точки по отношение на назалната обструкция по VAS.

^d Оценени чрез модел на Кокс за пропорционалност на риска (Cox Proportional Hazards Model) с ковариати група на третиране, географска област, изходен общ скор при ендоскопия (централно оценена), изходна оценка на назалната обструкция по VAS, \log_e от изходния брой на еозинофилите в кръвта и брой предишни хирургични интервенции (1, 2, >2 като ординална променлива).

^e Праговата стойност за подобрение е определена като значима промяна за пациента при тази оценка.

^ж Подобрение, наблюдавано във всичките 6 раздела за симптомите и отражението на CRSwNP.

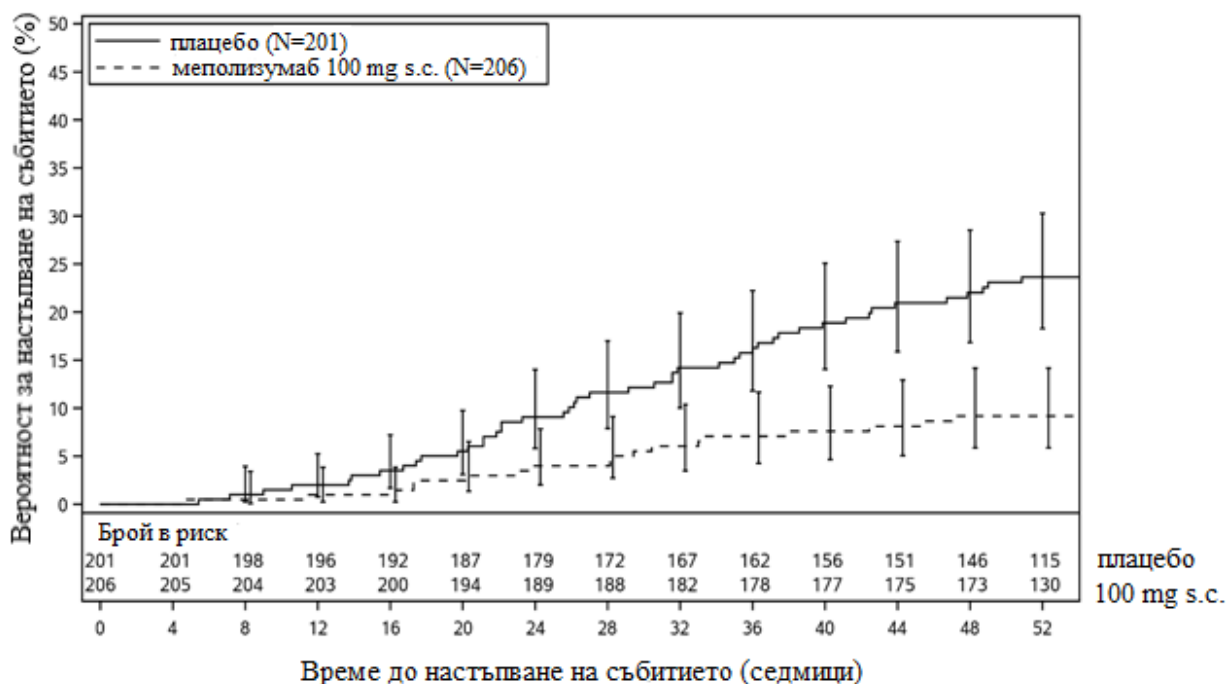
^з Анализ чрез логистичен регресионен модел с ковариати група на третиране, географска област, брой на курсовете перорални кортикостероиди за назалните полипи в последните 12 месеца (0, 1, >1 като ординална променлива), изходен общ скор на назалните полипи при ендоскопия (централно оценена), изходен скор за назална обструкция по VAS и \log_e от изходния брой на еозинофилите в кръвта.

^и Съставен скор по VAS за назална обструкция, секрет от носа, мукус в гърлото и загуба на обоняние.

Време до първата хирургична интервенция за назални полипи

По време на 52-седмичния период на лечение вероятността за хирургична интервенция за назални полипи при пациентите в групата на меполизумаб е по-ниска отколкото при пациентите в групата на плацебо. Вероятността за хирургична интервенция по време на периода на лечение при пациентите, лекувани с меполизумаб, е значително по-ниска с 57% в сравнение с групата на плацебо (коэффициент на риска: 0,43; 95%-ен доверителен интервал [0,25; 0,76]; $p=0,003$).

Фигура 1: Крива по Kaplan Meier за времето до първа хирургична интервенция за назални полипи



Post-hoc анализ на дела на пациентите с хирургична интервенция показва 61% понижение на вероятността за хирургична интервенция в сравнение с плацебо (odds ratio, OR: 0,39, 95%-ен доверителен интервал: [0,21; 0,72]; $p=0,003$).

Пациенти с CRSwNP и съпътстваща астма

При 289 (71%) пациенти със съпътстваща астма предварително планираните анализи са показали подобрения в съвместните първични крайни точки в сравнение с плацебо като установените в общата популация пациенти, получавали 100 mg меполизумаб. Освен това при тези пациенти на Седмица 52 в групата на 100 mg меполизумаб е имало по-голямо подобрение в контрола на астмата, измерен чрез въпросник за овладяването на астмата (Asthma Control Questionnaire, ACQ-5), в сравнение с плацебо (медианна стойност на промяната [Q1, Q3] -0,80 [-2,20; 0,00] и 0,00 [-1,10; 0,20] съответно).

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (EGPA)

МЕА115921 е рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично проучване, в което е извършена оценка при 136 възрастни с EGPA, които са имали анамнестични данни, свидетелстващи за пристъпно или рефрактерно заболяване, и са били на установено перорално кортикостероидно лечение ($\geq 7,5$ до ≤ 50 mg/ден преднизолон/преднизон), със или без установено имunosупресивно лечение (с изключение на циклофосфамид). Друго поддържащо стандартно лечение по време на проучването е било разрешено. Петдесет и три процента ($n=72$) са били същевременно на съпътстващо установено имunosупресивно лечение. В проучването МЕА115921 не са включвани пациенти с органозастрашаваща или животозастрашаваща EGPA.

Пациентите са получавали меполизумаб в доза 300 mg или плацебо, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици в допълнение към тяхното основно лечение с преднизолон/преднизон със или без имunosупресивно лечение. Дозата на пероралните кортикостероиди е променяна по преценка на изследователя.

Ремисия

Съвместните първични крайни точки са общата сумарна продължителност на ремисия, определена като BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) =0 плюс доза преднизолон/преднизон ≤ 4 mg/ден, и делът на пациентите в ремисия на 36-тата и 48-та седмица на лечението. BVAS=0 представлява липса на активен васкулит.

В сравнение с плацебо пациентите, получаващи меполизумаб 300 mg, са постигнали значително по-високо сумарно време в ремисия. Освен това в сравнение с плацебо значително по-голям дял от пациентите, получаващи 300 mg меполизумаб, са постигнали ремисия на Седмица 36 и Седмица 48 (Таблица 6).

По отношение и на двете съвместни първични крайни точки благоприятният ефект, наблюдаван след лечение с 300 mg меполизумаб в сравнение с плацебо, е налице независимо дали пациентите са получавали имunosупресивна терапия в допълнение към основното кортикостероидно лечение.

И при прилагане на дефиницията на вторичната крайна точка за ремисия като BVAS=0 плюс преднизолон/преднизон $\leq 7,5$ mg/ден пациентите, получаващи 300 mg меполизумаб, са постигнали значително по-високо сумарно време в ремисия ($p < 0,001$) и по-голям дял от пациентите са били в ремисия в Седмица 36 и Седмица 48 ($p < 0,001$) в сравнение с плацебо.

Таблица 6: Анализи по отношение на съвместните първични крайни точки

	Брой (%) пациенти	
	Плацебо N=68	Меполизумаб 300 mg N=68
Сумарна продължителност на ремисия в 52-седмичния период		
0	55 (81)	32 (47)
>0 до <12 седмици	8 (12)	8 (12)
12 до <24 седмици	3 (4)	9 (13)
24 до <36 седмици	0	10 (15)
≥ 36 седмици	2 (3)	9 (13)
Съотношение на шансовете (меполизумаб/плацебо)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-стойност	---	<0,001
Пациенти в ремисия на Седмици 36 и 48	2 (3)	22 (32)
Съотношение на шансовете (меполизумаб/плацебо)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-стойност	---	<0,001

Съотношение на шансовете > 1 е в полза на Nucala. Ремисия: BVAS=0 и доза на пероралните кортикостероиди ≤ 4 mg/ден.

Пристъп

В сравнение с плацебо времето до настъпване на първи пристъп е било значително по-дълго при пациенти, получаващи 300 mg меполизумаб ($p < 0,001$). Освен това пациентите, получаващи меполизумаб, са имали 50% понижение на годишната честота на пристъпите в сравнение с плацебо: 1,14 спрямо 2,27.

Понижение на дозата на пероралните кортикостероиди

В Седмици 48-52 пациентите, лекувани с меполизумаб, са приемали значително по-ниска средна дневна доза перорални кортикостероиди (oral corticosteroids – OCS) в сравнение с пациентите в групата на плацебо. По време на Седмици 48 до 52, 59% и 44% от пациентите, лекувани с

меполизумаб, са постигнали средна дневна доза на OCS съответно $\leq 7,5$ mg и ≤ 4 mg, като съответният дял на пациентите в групата на плацебо е 33% и 7%. 18% от пациентите в групата на меполизумаб са успели постепенно да спрат напълно употребата на OCS в сравнение с 3% в групата на плацебо.

Въпросник за овладяването на астмата – 6 (Asthma Control Questionnaire - 6, ACQ-6)

Пациентите, лекувани с меполизумаб, са имали значително подобрене в средния скор по ACQ 6 по време на Седмици 49-52 в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо.

Хиперезинофилен синдром (HES)

Проучването 200622 е рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 32-седмично проучване, при което е извършена оценка със 108 пациенти на възраст ≥ 12 с HES. Пациентите са получавали 300 mg меполизумаб или плацебо, прилагани подкожно веднъж на всеки 4 седмици, като в същото време са продължили и прилагането на своето лечение за HES. В проучването 200622 лечението за HES е включвало перорални кортикостероиди, имunosупресивна, цитотоксична терапия или други симптоматични лечения при HES като омепразол, без да се ограничава само до това.

Пациентите към момента на включването им в проучването са имали най-малко две обостряния на HES през предходните 12 месеца и са имали брой на еозинофилите в кръвта $\geq 1\ 000$ клетки/ μ l по време на скрининга. Пациенти, позитивни за FIP1L1-PDGFR α киназа, не са включвани в проучването. Първичната крайна точка на проучването 200622 е делът от пациентите, които са изпитали обостряне на HES по време на 32-седмичния период на лечение. Обострянето на HES е било дефинирано като влошаване на клиничните признаци и симптоми на HES, което води до необходимост от повишаване на дозата на пероралните кортикостероиди или повишаване/добавяне на цитотоксична или имunosупресивна терапия за HES или прилагане на заслепени активни перорални кортикостероиди (≥ 2 курса) поради повишени еозинофили в кръвта.

Първичният анализ сравнява пациентите в групите на лечение с меполизумаб и на плацебо, които са изпитали обостряне на HES или са се оттеглили от проучването. По време на 32-седмичния период на лечение 50% по-малко пациенти са изпитали обостряне на HES или са се оттеглили от проучването, когато са лекувани с 300 mg меполизумаб, в сравнение с плацебо; 28% спрямо 56% съответно (OR 0,28, 95%-ен доверителен интервал: [0,12; 0,64]) (вж. Таблица 7).

Вторичните крайни точки са времето до първо обостряне на HES, дял на пациентите, които са изпитали обостряне на HES в периода от Седмица 20 до Седмица 32, честота на обострянията на HES и промяна в тежестта на умората спрямо изходното ниво. Всички вторични крайни точки са статистически значими и са в подкрепа на първичната крайна точка (вж. Фигура 2 и Таблица 8).

Таблица 7: Резултати за първичната крайна точка/анализ на intent to treat (ITT) популацията (проучване 200622)

	Меполизумаб 300 mg N= 54	Плацебо N= 54
Дял на пациентите, изпитали обостряне на HES		
Пациенти с ≥ 1 обостряне на HES или оттеглили се от проучването (%)	15 (28)	30 (56)
Пациенти с ≥ 1 обостряне на HES (%)	14 (26)	28 (52)
Пациенти без обостряне на HES, които са се оттеглили (%)	1 (2)	2 (4)
Съотношение на шансовете (95% CI)	0,28 (0,12, 0,64)	
p-стойност по CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Време до първо обостряне

Пациентите, които са получавали 300 mg меполизумаб, са имали значително увеличение на времето до първото обостряне на HES в сравнение с плацебо. Рискът от първо обостряне на HES по време на периода на лечение е с 66% по-нисък при пациентите, лекувани с Nucala, в сравнение с плацебо (коэффициент на риска: 0,34; 95 %-ен доверителен интервал [0,18; 0,67]; p=0,002).

Фигура 2 Крива на Kaplan Meier за времето до първо обостряне на HES

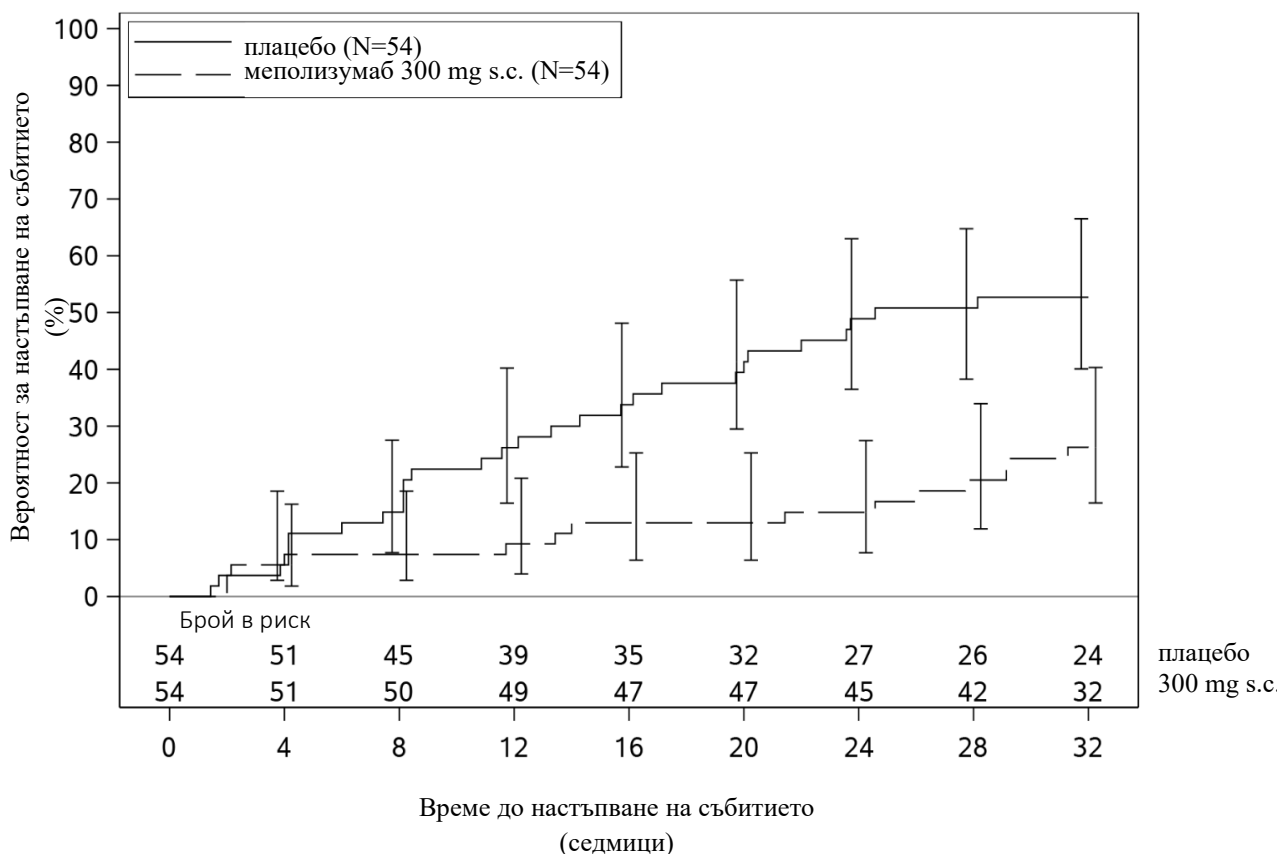


Таблица 8: Резултати за други вторични крайни точки в intent to treat (ITT) популацията (проучване 200622)

	Меполизумаб 300 mg N= 54	Плацебо N= 54
Обостряния на HES по време на седмица 20 и до седмица 32 включително		
Пациенти с ≥ 1 обостряне на HES или оттеглили се от проучването (%)	9 (17)	19 (35)
Съотношение на шансовете (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
p-стойност по CMH	0,02	
Честота на обострянията на HES		
Оценена средна честота/година	0,50	1,46
Съотношение на честотите (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-стойност по Wilcoxon Rank Sum Test	0,002	

	Меполизумаб 300 mg N= 54	Плацебо N= 54
Промяна спрямо изходното ниво в тежестта на умората въз основа на Точка 3 (най-високо ниво на умората през изминалите 24 часа) в Краткия въпросник за оценка на умората (Brief Fatigue Inventory, BFI) на седмица 32^b		
Медианна стойност на промяната в точка 3 на BFI	-0,66	0,32
Сравнение на р-стойностите (меполизумаб спрямо плацебо) по Wilcoxon Rank Sum Test	0,036	

^a съотношение на честотите <1 е в полза на меполизумаб.

^b при пациентите с липсващи данни е включена най-лошата наблюдавана стойност. Скала на BFI точка 3: 0 = без умора до 10 = най-тежката, която можете да си представите
CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Открито продължение (ОП)

Проучване 205203 е 20-седмично открито продължение на проучване 200622. Било е позволено терапията за HES да се адаптира според местните стандарти за лечение, докато лечението с 300 mg меполизумаб се продължава, като се започне от Седмица 4. В това проучване ефектът от лечението с меполизумаб върху намаляването на обострянията на HES, съобщен по време на проучване 200622, се е запазил при пациентите, които са продължили лечението с меполизумаб в проучването 205203, в което 94% (47/50) от пациентите не са изпитали обостряне.

От 72 пациенти, при които са били необходими перорални кортикостероиди по време на Седмици 0 до 4 на ОП, 28% от пациентите са постигнали средно понижаване на дневната доза на пероралните кортикостероиди с $\geq 50\%$ по време на Седмици 16 до 20.

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).

Еозинофилна грануломатоза с полиангит (EGPA)

Не са налични клинични данни при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

HES

4 пациенти в юношеска възраст (от 12 до 17 години) са включени в проучване 200622; от тях 1 е получавал 300 mg меполизумаб, а 3 са получавали плацебо в продължение на 32 седмици. Единственият от тези пациенти, лекуван с меполизумаб в 32-седмичното проучване 200622, не е имал обостряне на HES. Всичките 4 пациенти в юношеска възраст, завършили проучване 200622, са продължили в 20-седмичното открито продължение 205203, в което 1 от тях е изпитал едно обостряне на HES.

5.2 Фармакокинетични свойства

След подкожно приложение при пациенти с астма и CRSwNP, меполизумаб проявява приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия интервал от 12,5 mg до 250 mg. При подкожно приложение на 300 mg меполизумаб системната експозиция е приблизително 3 пъти по-висока от системната експозиция при доза 100 mg меполизумаб.

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

Тежка еозинофилна астма и HES

Налични са ограничени фармакокинетични данни при педиатричната популация (59 пациенти с еозинофилен езофагит, 55 пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма и 1 пациент с HES). 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 или HES, включени в проучвания фаза 3, съответства на данните при възрастни (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката (ФК) при деца след подкожно приложение при пациенти 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.

EGPA

Фармакокинетиката на меполизумаб при деца (на възраст от 6 до 17 години) с EGPA е прогнозирана чрез използване на моделиране и симулация, основаващи се на фармакокинетиката при други еозинофилни заболявания, и се очаква да съответства на тази, наблюдавана при деца с тежка еозинофилна астма. При препоръчителната дозировка при деца на възраст от 6 до 11 години с тегло 15-70 kg се очаква експозицията да се запази средно в рамките на 26% от тази при възрастни при доза 300 mg.

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 прилагане 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 на пазара.

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 бледокафяв, 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 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.

Ако за приложението на предписаната доза е необходим повече от флакон, повторете стъпки 1 до 3. Препоръчва се отделните места на инжектиране да са на разстояние най-малко 5 cm едно от друго.

Инструкции за приложение на доза 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 август 2020 г.

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>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
САЩ

Или

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90,
Torrile, 43056, Parma,
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.

ЗА ОТВАРЯНЕ НАТИСНЕТЕ ТУК

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Писалката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

musala писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Групова опаковка: 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени писалки
Групова опаковка: 9 (9 опаковки по 1) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Писалката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 предварително напълнени писалки)
EU/1/15/1043/007 (9 x 1 предварително напълнени писалки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

pusala писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка. Част от групова опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.

ЗА ОТВАРЯНЕ НАТИСНЕТЕ ТУК

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Писалката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

писала писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nucala 100 mg инжекция
меполизумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

ЗА ОТВАРЯНЕ НАТИСНЕТЕ ТУК

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Спринцовката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

nucala 100 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Групова опаковка: 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

Групова опаковка: 9 (9 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Спринцовката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 предварително напълнени спринцовки)
EU/1/15/1043/008 (9 x 1 предварително напълнени спринцовки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

nucala 100 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка. Част от групова опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

ЗА ОТВАРЯНЕ НАТИСНЕТЕ ТУК

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Спринцовката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

nucala 100 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nucala 100 mg **инжекция**
меполизумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml съдържа 40 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

ЗА ОТВАРЯНЕ НАТИСНЕТЕ ТУК

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Спринцовката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

nucala 40 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml съдържа 40 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка: 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Спринцовката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

nucala 40 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml съдържа 40 mg меполизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка. Част от групова опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

ЗА ОТВАРЯНЕ НАТИСНЕТЕ ТУК

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Спринцовката трябва да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Времето извън хладилник не трябва да надвишава 7 дни, като през това време опаковката се съхранява защитена от светлина при температура под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pusala 40 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nucala 40 mg **инжекция**
меполизумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,4 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ИНДИВИДУАЛНИ ОПАКОВКИ С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg прах за инжекционен разтвор
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg меполизумаб (100 mg/ml след разтваряне).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат и полисорбат 80

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.

НАТИСНЕТЕ ТУК, ЗА ДА ОТВОРИТЕ

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ГРУПОВА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (3 ОПАКОВКИ ПО 1 ФЛАКОН - С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg прах за инжекционен разтвор
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg меполизумаб (100 mg/ml след разтваряне).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат и полисорбат 80

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

Групова опаковка: 3 (3 опаковки по 1) флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (САМО ГРУПОВА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nucala 100 mg прах за инжекционен разтвор
меполизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg меполизумаб (100 mg/ml след разтваряне).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат и полисорбат 80

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор 1 флакон. Компонент на групова опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.

НАТИСНЕТЕ ТУК, ЗА ДА ОТВОРИТЕ

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1043/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nucala 100 mg прах за инжекционен разтвор
меполизумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

меполизумаб (mepolizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nucala и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nucala
3. Как да използвате Nucala
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nucala
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба стъпка по стъпка

1. Какво представлява Nucala и за какво се използва

Nucala съдържа активното вещество **меполизумаб**, което е *моноклонално антитяло*. Това е вид белтък, разработен да разпознава специфични прицелни вещества в организма. Той се използва за лечение на **тежка астма** и на **еозинофилна грануломатоза с полиангиит (ЕГП)** при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 6 години. Използва се и за лечение на **хроничен риносинусит с полипи в носа (ХРСПН)** и на **хиперееозинофилен синдром (ХЕС)** при възрастни.

Меполизумаб (активното вещество на Nucala) блокира белтък, наречен *интерлевкин-5*. Като блокира действието на този белтък, меполизумаб ограничава производството на еозинофили от костния мозък и намалява броя на еозинофилите в кръвта и в белите дробове.

Тежка еозинофилна астма

Някои хора с тежка астма имат твърде голям брой *еозинофили* (вид бели кръвни клетки) в кръвта и в белите дробове. Това заболяване се нарича *еозинофилна астма* - видът астма, който Nucala може да лекува.

Ако Вие или Вашето дете вече приемате лекарства, като например високи дози инхалаторни лекарства, но симптомите на Вашата астма не са добре контролирани от тях, Nucala може да намали броя на астматичните пристъпи.

Ако приемате лекарства, наречени *перорални кортикостероиди*, Nucala може също да помогне за намаляване на дневната им доза, от която се нуждаете за контрол на Вашата астма.

Хроничен риносинусит с полипи в носа (ХРСПН)

ХРСПН е заболяване, при което хората имат твърде много еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта и тъканта, покриваща носа и синусите. Това може да причини симптоми като запушен нос и загуба на обоняние, както и образуване на меки израстъци (наречени полипи) в носа.

Nucala намалява броя на еозинофилите в кръвта и може да намали големината на полипите Ви, облекчава запушването на носа и помага за предотвратяване на хирургична намеса за полипите в носа.

Nucala може да допринесе и за намаляване на необходимостта от прием на кортикостероиди през устата за контролиране на симптомите Ви.

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (ЕГП)

ЕГП е заболяване, при което хората имат твърде много еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта и тъканите и също така имат форма на *васкулит*. Това означава, че имат възпаление на кръвоносните съдове. Това заболяване най-често засяга белите дробове и синусите, но често засяга други органи като кожата, сърцето и бъбреците.

Nucala може да контролира и да отложи пристъпите на тези симптоми на ЕГП. Това лекарство може да помогне и да намалите дневната доза *кортикостероиди, приемани през устата*, необходима за да контролирате симптомите си.

Хипереозинофилен синдром (ХЕС)

Хипереозинофилен синдром (ХЕС) е заболяване, при което има висок брой еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта. Тези клетки могат да увредят органи в организма, най-вече сърцето, белите дробове, нервите и кожата.

Nucala помага за намаляване на симптомите Ви и предотвратява обострянията. Ако приемате лекарства, често наричани *перорални кортикостероиди*, Nucala може да помогне и за понижаване на дневната доза, необходима за контрол на симптомите/обострянията на ХЕС.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nucala

Не използвайте Nucala:

- ако сте **алергични** към меполизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ **Консултирайте се с Вашия лекар**, ако мислите, че това се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Влошаване на симптомите на астма

По време на лечение с Nucala някои хора получават нежелани реакции, свързани с астмата или е възможно тяхната астма да се влоши.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако симптомите на Вашата астма остават неконтролирани или се влошават, след като сте започнали лечение с Nucala.

Алергични реакции и реакции на мястото на инжектиране

Лекарства от този вид (*моноклонални антитела*) могат да предизвикат тежки алергични реакции, когато се инжектират в тялото (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Ако е възможно да сте имали подобна реакция към някоя инжекция или лекарство:

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, преди да приложите Nucala.

Паразитни инфекции

Nucala може да отслаби Вашата устойчивост към инфекции, причинени от паразити. Ако вече имате паразитна инфекция, тя трябва да се излекува преди да започнете лечение с Nucala. Ако живеете в район, където тези инфекции се срещат често или ако пътувате в такъв район:

→ **Консултирайте се с Вашия лекар**, ако мислите, че някое от посочените по-горе може да се отнася до Вас.

Деца и юноши

Тежка еозинофилна астма

Предварително напълнената писалка не е предназначена за употреба при деца на възраст под 12 години за лечение на тежка еозинофилна астма.

При деца на възраст 6-11 години се обърнете към Вашия лекар, който ще предпише препоръчителната доза Nucala, която ще бъде приложена от медицинска сестра или лекар.

ХРСПН

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца или юноши на възраст под 18 години за лечение на ХРСПН.

ЕГП

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца на възраст под 6 години за лечение на ЕГП.

ХЕС

Това лекарство не е предназначено за употреба при юноши или деца на възраст под 18 години за лечение на ХЕС.

Други лекарства и Nucala

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Други лекарства за астма, ХРСПН, ЕГП или ХЕС

- * **Не спирайте внезапно приема** на досегашните си лекарства за астма, ХРСПН, ЕГП или ХЕС, когато започнете лечение с Nucala. Спирането на тези лекарства (особено тези, наречени *перорални кортикостероиди*) трябва да става постепенно, под прякото наблюдение на Вашия лекар и в зависимост от отговора Ви към лечението с Nucala.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **посъветвайте се с Вашия лекар** преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали съставките на Nucala могат да преминат в кърмата. **Ако кърмите, трябва да се консултирате с Вашия лекар** преди приложение на Nucala.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е възможните нежелани реакции на Nucala да засегнат способността Ви за шофиране или работа с машини.

Nucala съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 100 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Nucala

Nucala се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожна инжекция*).

Вашият лекар или медицинска сестра ще преценят дали Вие самостоятелно или човекът, който се грижи за Вас, може да инжектирате Nucala. Ако е подходящо, те ще проведат обучение, за да покажат на Вас или на човека, който се грижи за Вас, правилния начин за прилагане на Nucala.

При деца на възраст от 6 до 11 години Nucala трябва да се инжектира от лекар, медицинска сестра или обучен човек, който се грижи за детето.

Тежка еозинофилна астма

Препоръчителната доза за възрастни и юноши на и над 12 години е 100 mg. Ще Ви бъде прилагана 1 инжекция на всеки четири седмици.

ХРСПН

Препоръчителната доза за възрастни е 100 mg. Ще Ви бъде прилагана по 1 инжекция на всеки четири седмици.

ЕГП

Препоръчителната доза при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години е 300 mg. Ще Ви бъдат прилагани по 3 инжекции на всеки четири седмици.

Деца на възраст от 6 до 11 години

Деца с тегло 40 kg или повече:

Препоръчителната доза е 200 mg. Ще получавате по 2 инжекции на всеки четири седмици.

Деца с тегло под 40 kg:

Препоръчителната доза е 100 mg. Ще получавате по 1 инжекция на всеки четири седмици.

Местата на инжектиране трябва да са на най-малко 5 cm едно от друго.

ХЕС

Препоръчителната доза за възрастни е 300 mg. Ще Ви бъдат прилагани по 3 инжекции на всеки четири седмици.

Местата на инжектиране трябва да са на най-малко 5 cm едно от друго.

Инструкции за употреба на предварително напълнената писалка са дадени от другата страна на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Nucala

Ако мислите, че сте инжектирали по-висока от предписаната доза Nucala, **свържете се с Вашия лекар** за съвет.

Ако сте пропуснали да използвате една доза Nucala

Вие или човекът, който се грижи за Вас, трябва да инжектирате следващата доза Nucala веднага щом се сетите. Ако забележите, че сте пропуснали една доза едва когато е дошло времето за следващата доза, трябва да инжектирате само следващата доза, както е планирано. Ако не сте сигурни какво да направите, обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Спиране на лечението с Nucala

Не спирайте приложението на Nucala, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Nucala може да доведе до връщане на симптомите и пристъпите Ви.

Ако симптомите Ви се влошат, докато сте на лечение с инжекции Nucala
→ **Свържете се с Вашия лекар.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Nucala, обикновено са леки до умерени, но понякога могат да бъдат сериозни.

Алергични реакции

Някои хора може да получат алергични реакции или подобни на алергични реакции. Тези реакции може да са чести (те може да засегнат **до 1 на 10 души**). Те обикновено настъпват в рамките на минути до часове след прилагане на инжекцията, но понякога симптомите могат да започнат до няколко дни по-късно.

Симптомите може да включват:

- стягане в гърдите, кашлица, затруднено дишане
- припадък, замаяност, световъртеж (поради понижаване на кръвното налягане)
- подуване на клепачите, лицето, устните, езика или устата
- уртикария
- обрив

➔ **Незабавно потърсете медицинска помощ**, ако мислите, че Вие (или Вашето дете) може би проявявате такава реакция.

Ако е възможно да сте имали подобна реакция към някаква инжекция или лекарство:

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар** преди да приложи Nucala на Вас (или на Вашето дете).

Други нежелани реакции включват:

Много чести:

може да засегнат повече от 1 на 10 души

- главоболие

Чести:

може да засегнат до 1 на 10 души

- инфекция на долните дихателни пътища – симптомите може да включват кашлица и висока температура
- инфекция на пикочните пътища (кръв в урината, болезнено и често уриниране, повишена температура, болка в долната част на гърба)
- болка в горната част на корема (болка в стомаха или дискомфорт в горната част на корема)
- висока температура
- екзема (сърбящи червени петна по кожата)
- реакция на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, подуване, сърбеж и чувство за парене по кожата около мястото на инжектиране)
- болка в гърба
- фарингит (възпалено гърло)
- запушен нос

Редки:

може да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки алергични реакции (*анафилаксия*)

→ **Незабавно кажете на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако получите някой от тези симптоми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nucala

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Nucala след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Nucala предварително напълнена писалка може да се извади от хладилника и да се съхранява в неотворената картонена опаковка до 7 дни при стайна температура (до 30 °C), когато е защитена от светлина. Да се изхвърли, ако опаковката е оставена извън хладилник за повече от 7 дни.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nucala

Активното вещество е меполизумаб.

Всяка предварително напълнена писалка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб.

Другите съставки са: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции.

Как изглежда Nucala и какво съдържа опаковката

Nucala се доставя в предварително напълнена писалка за еднократна употреба с 1 ml бистър до опалесциращ безцветен до бледожълт или бледокафяв разтвор.

Nucala се предлага в опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена писалка или в групова опаковка, съдържаща 3 x 1 предварително напълнени писалки или 9 x 1 предварително напълнени писалки.

Притежател на разрешението за употреба

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

Производител

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

„Берлин-Хеми/А. Менарини
България“ ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

7. Инструкции за употреба стъпка по стъпка на предварително напълнената писалка

Да се прилага веднъж на всеки четири седмици.

Следвайте тези инструкции за начина на използване на предварително напълнената писалка. Неспазването на тези инструкции може да доведе до неправилно функциониране на предварително напълнената писалка. Освен това трябва да преминете обучение за начина на използване на предварително напълнената писалка. Предварително напълнената писалка Nusala е **само за подкожно приложение** (инжектиране под кожата).

Как да съхранявате Nusala

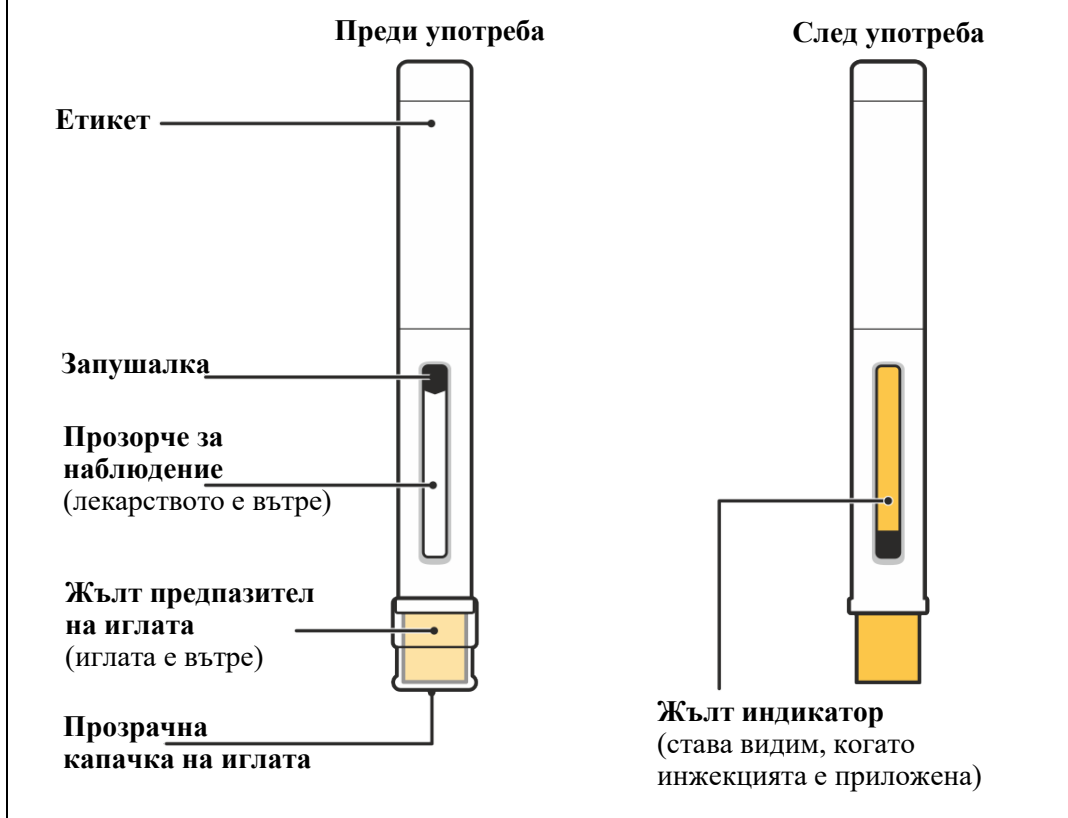
- Да се съхранява в хладилник преди употреба.
- Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Ако е необходимо, предварително напълнената писалка може да се съхранява при стайна температура до 30 °C за не повече от 7 дни, в оригиналната картонена опаковка. Изхвърлете по безопасен начин писалката, ако е съхранявана извън хладилник за повече от 7 дни.
- Да не се съхранява над 30 °C.

Преди да използвате Nusala

Предварително напълнената писалка трябва да се използва само веднъж и след това трябва да се изхвърли.

- **Не** преотстъпвайте на друг човек Вашата предварително напълнена писалка Nusala.
- **Не** разклащайте писалката.
- **Не** използвайте писалката, ако е падала върху твърда повърхност.
- **Не** използвайте писалката, ако изглежда повредена.
- **Не** сваляйте капачката на иглата до момента непосредствено преди инжектирането.

Запознаване с предварително напълнената писалка



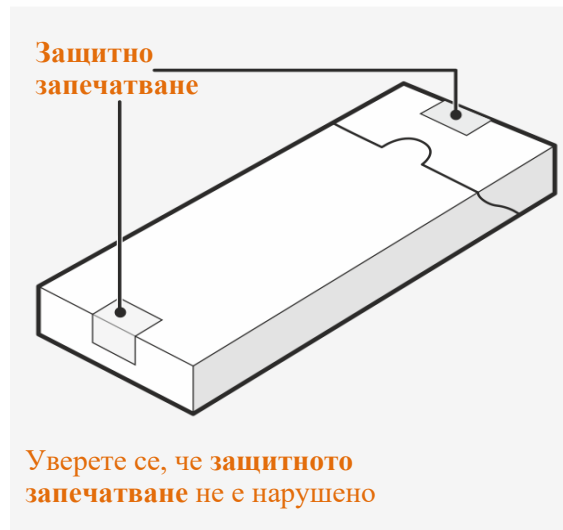
Подготовка

1. Подгответе всичко, което Ви е необходимо

Намерете удобна, добре осветена и чиста повърхност. Уверете се, че сте подготвили:

- Предварително напълнена писалка Nucala
- Тампон, напоен със спирт (не е включен в опаковката)
- Марля или памучен тампон (не са включени в опаковката)

2. Изваждане на Вашата предварително напълнена писалка



- Извадете картонената опаковка от хладилника. Проверете дали защитното запечатване не е нарушено.
- Извадете гнездото от картонената опаковка.
- Отстранете пластмасовото покритие от гнездото.
- Като държите писалката в средата, внимателно я извадете от гнездото.
- Поставете писалката върху чиста, равна повърхност, на стайна температура, далеч от пряка слънчева светлина и извън досега на деца.

Не използвайте писалката, ако защитното запечатване на картонената опаковка е нарушено.

Не сваляйте капчката на иглата на този етап.

3. Проверка и изчакване 30 минути преди употреба



- Проверете срока на годност върху етикета на писалката.

- Погледнете в прозорчето за наблюдение, за да проверите дали течността е бистра (няма помътняване или частици) и безцветна до бледожълта или бледокафява.
- Нормално е да видите едно или повече въздушни мехурчета.
- Изчакайте 30 минути (но не повече от 8 часа) преди употреба.

Не използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл.

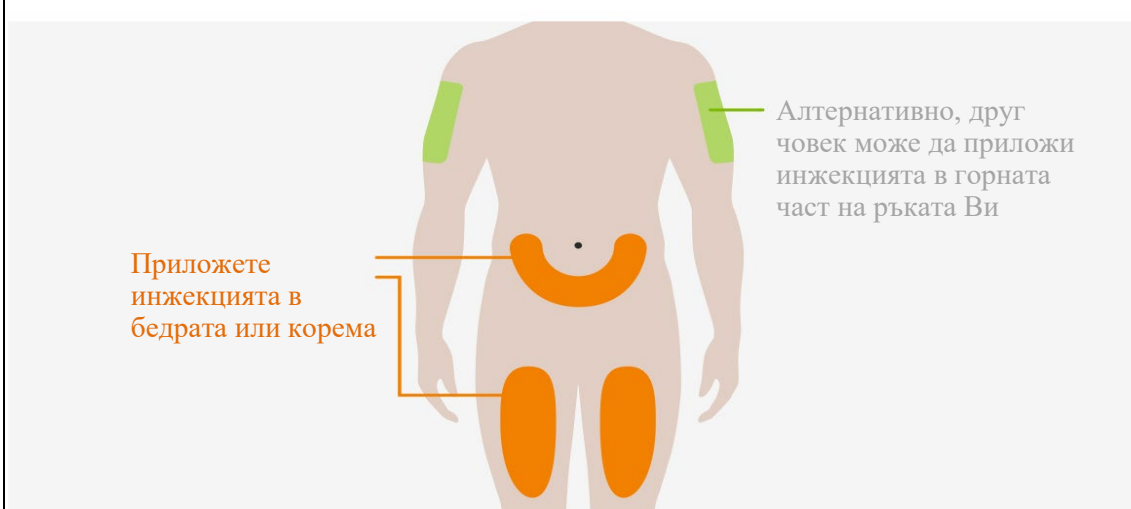
Не затопляйте писалката в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.

Не инжектирайте, ако разтворът изглежда мътен или е с променен цвят, или има частици.

Не използвайте писалката, ако е стояла извън картонената опаковка повече от 8 часа.

Не сваляйте капачката на иглата на този етап.

4. Избор на място на инжектиране

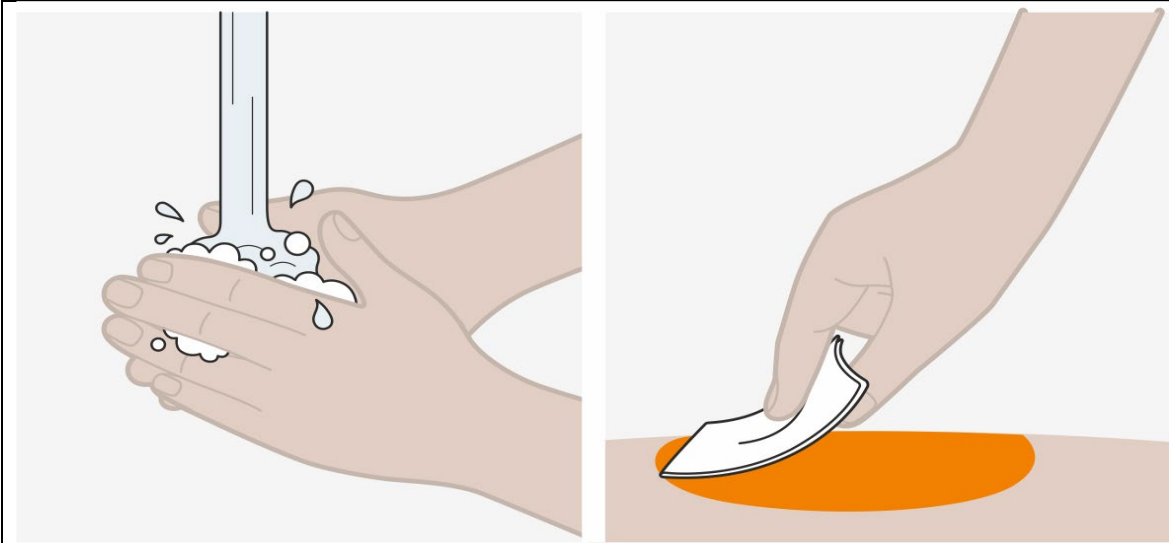


- Може да инжектирате Nucala в бедрата или корема си.
- Ако друг човек Ви прилага инжекцията, може да използва също горната част на ръката Ви.
- Ако Ви е необходима повече от една инжекция, за да приложите пълната си доза, спазвайте разстояние поне 5 cm между местата на инжектиране.

Не инжектирайте в области, където кожата е насинена, болезнена при допир, зачервена или твърда.

Не инжектирайте на място, което е на по-малко от 5 cm от пъпа.

5. Почистване на мястото на инжектиране



- Измийте ръцете си със сапун и вода.
- Почистете мястото за инжектиране като избършете кожата с напоен със спирт тампон и изчакайте кожата да изсъхне.

Не докосвайте отново мястото на инжектиране, докато не приключите с прилагането на инжекцията.

Инжектиране

6. Свалете прозрачната капачка на иглата

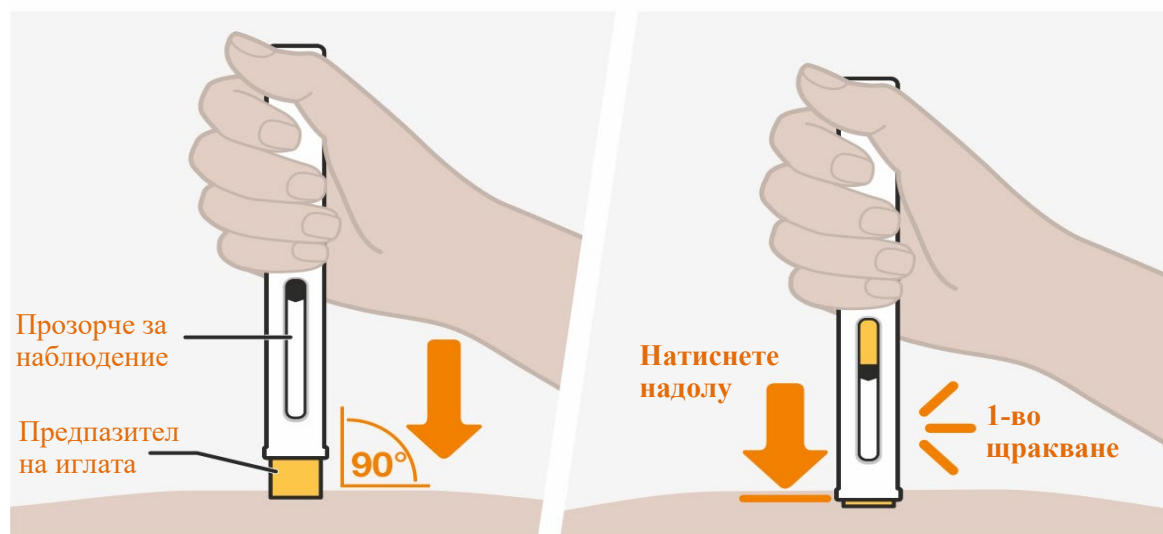


- Свалете прозрачната капачка на иглата от писалката, като я издърпате силно право напред.
- Не се притеснявайте, ако видите капка от течността на върха на иглата. Това е нормално.
- Инжектирайте веднага след като свалите капачката на иглата и **винаги** след не повече от 5 минути.

Не докосвайте с пръсти жълтия предпазител на иглата. Това може да активира писалката твърде рано и да се нараните с иглата.

След като свалите капачката на иглата, **не** я поставяйте обратно, тъй като това може случайно да доведе до започване на инжектирането.

7. Започнете инжектирането



- Дръжте писалката, така че прозорчето за наблюдение да е обърнато към Вас, за да може да го видите, а жълтият предпазител на иглата трябва да е насочен надолу.
- Поставете писалката в изправено положение върху мястото на инжектиране, като жълтият предпазител на иглата трябва да се допира плътно до повърхността на кожата Ви, както е показано.
- За да започнете инжектиране, натиснете писалката надолу докрай и я дръжте натисната надолу към кожата. Жълтият предпазител на иглата ще се плъзне нагоре в писалката.
- Трябва да чуете първото шракване, което е сигнал, че инжектирането е започнало.
- Жълтият индикатор ще се придвижва надолу в прозорчето за наблюдение, докато прилагате Вашата доза.

Не повдигайте писалката от кожата си на тази стъпка, тъй като това може да означава, че няма да получите цялата доза от Вашето лекарство. Прилагането на инжекцията може да отнеме до 15 секунди.

Не използвайте писалката, ако жълтият предпазител на иглата не се плъзне нагоре в писалката, както е описано. Изхвърлете я (вижте стъпка 9) и започнете отначало с нова писалка.

8. Задръжете писалката на място до завършване на инжектирането



- Продължете да натискате писалката надолу, докато чуete второто щракване и запушалката и жълтият индикатор спрат да се движат и изпълнят изцяло прозорчето за наблюдение.
- Продължете да придържате писалката на място, докато преброите до 5. След това вдигнете писалката от кожата си.
- Ако **не** чуete второто щракване:
 - Проверете дали жълтият индикатор е изпълнил изцяло прозорчето за наблюдение.
 - Ако не сте сигурни, задръжете писалката натисната надолу още 15 секунди, за да се уверите, че инжектирането е приключило.

Не вдигайте писалката, докато не сте сигурни, че инжектирането е приключило.

- Възможно е да забележите малка капка кръв на мястото на инжектиране. Това е нормално. Ако е необходимо, притиснете за кратко памучен тампон или марля на мястото на инжектиране.

Не разтривайте мястото на инжектиране.

Изхвърляне

9. Изхвърлете използваната писалка

- Изхвърлете използваната писалка и капачката на иглата в съответствие с местните изисквания. Ако е необходимо, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.
- **Дръжте използваните писалки и капачките на иглите на място, недостъпно за деца.**

Листовка: информация за потребителя

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

меполизумаб (mepolizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nucala и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nucala
3. Как да използвате Nucala
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nucala
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба стъпка по стъпка

1. Какво представлява Nucala и за какво се използва

Nucala съдържа активното вещество **меполизумаб**, което е *моноклонално антитяло*. Това е вид белтък, разработен да разпознава специфични прицелни вещества в организма. Той се използва за лечение на **тежка астма** и на **еозинофилна грануломатоза с полиангиит (ЕГП)** при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 6 години. Използва се и за лечение на **хроничен риносинусит с полипи в носа (ХРСПН)** и на **хипереозинофилен синдром (ХЕС)** при възрастни.

Меполизумаб (активното вещество на Nucala) блокира белтък, наречен *интерлевкин-5*. Като блокира действието на този белтък, меполизумаб ограничава производството на еозинофили от костния мозък и намалява броя на еозинофилите в кръвта и в белите дробове.

Тежка еозинофилна астма

Някои хора с тежка астма имат твърде голям брой *еозинофили* (вид бели кръвни клетки) в кръвта и в белите дробове. Това заболяване се нарича *еозинофилна астма* - видът астма, който Nucala може да лекува.

Ако Вие или Вашето дете вече приемате лекарства, като например високи дози инхалаторни лекарства, но симптомите на Вашата астма не са добре контролирани от тях, Nucala може да намали броя на астматичните пристъпи.

Ако приемате лекарства, наречени *перорални кортикостероиди*, Nucala може също да помогне за намаляване на дневната им доза, от която се нуждаете за контрол на Вашата астма.

Хроничен риносинусит с полипи в носа (ХРСПН)

ХРСПН е заболяване, при което хората имат твърде много еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта и тъканта, покриваща носа и синусите. Това може да причини симптоми като запушен нос и загуба на обоняние, както и образуване на меки израстъци (наречени полипи) в носа.

Nucala намалява броя на еозинофилите в кръвта и може да намали големината на полипите Ви, облекчава запушването на носа и помага за предотвратяване на хирургична намеса за полипите в носа.

Nucala може да допринесе и за намаляване на необходимостта от прием на кортикостероиди през устата за контролиране на симптомите Ви.

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (ЕГП)

ЕГП е заболяване, при което хората имат твърде много еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта и тъканите и също така имат форма на *васкулит*. Това означава, че имат възпаление на кръвоносните съдове. Това заболяване най-често засяга белите дробове и синусите, но често засяга други органи като кожата, сърцето и бъбреците.

Nucala може да контролира и да отложи пристъпите на тези симптоми на ЕГП. Това лекарство може да помогне и да намалите дневната доза *кортикостероиди, приемани през устата*, необходима за да контролирате симптомите си.

Хипереозинофилен синдром (ХЕС)

Хипереозинофилен синдром (ХЕС) е заболяване, при което има висок брой еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта. Тези клетки могат да увредят органи в организма, най-вече сърцето, белите дробове, нервите и кожата.

Nucala помага за намаляване на симптомите Ви и предотвратява обострянията. Ако приемате лекарства, често наричани *перорални кортикостероиди*, Nucala може да помогне и за понижаване на дневната доза, необходима за контрол на симптомите/обострянията на ХЕС.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nucala

Не използвайте Nucala:

- ако сте **алергични** към меполизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ **Консултирайте се с Вашия лекар**, ако мислите, че това се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Влошаване на симптомите на астма

По време на лечение с Nucala някои хора получават нежелани реакции, свързани с астмата или е възможно тяхната астма да се влоши.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако симптомите на Вашата астма остават неконтролирани или се влошават, след като сте започнали лечение с Nucala.

Алергични реакции и реакции на мястото на инжектиране

Лекарства от този вид (*моноклонални антитела*) могат да предизвикат тежки алергични реакции, когато се инжектират в тялото (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Ако сте имали подобна реакция към някоя инжекция или лекарство:

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, преди да приложите Nucala.

Паразитни инфекции

Nucala може да отслаби Вашата устойчивост към инфекции, причинени от паразити. Ако вече имате паразитна инфекция, тя трябва да се излекува преди да започнете лечение с Nucala. Ако живеете в район, където тези инфекции се срещат често или ако пътувате в такъв район:

→ **Консултирайте се с Вашия лекар**, ако мислите, че някое от посочените по-горе може да се отнася до Вас.

Деца и юноши

Тежка еозинофилна астма

Предварително напълнената спринцовка не е предназначена за употреба при деца на възраст под **12 години** за лечение на тежка еозинофилна астма.

При деца на възраст 6-11 години се обърнете се към Вашия лекар, който ще предпише препоръчителната доза Nucala, която ще бъде приложена от медицинска сестра или лекар.

ХРСПН

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца или юноши на възраст под **18 години** за лечение на ХРСПН.

ЕГП

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца на възраст под **6 години** за лечение на ЕГП.

ХЕС

Това лекарство не е предназначено за употреба при юноши или деца на възраст под **18 години** за лечение на ХЕС.

Други лекарства и Nucala

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Други лекарства за астма, ХРСПН, ЕГП или ХЕС

- * **Не спирайте внезапно приема** на досегашните си лекарства за астма, ХРСПН, ЕГП или ХЕС, когато започнете лечение с Nucala. Спирането на тези лекарства (особено тези, наречени *перорални кортикостероиди*) трябва да става постепенно, под прякото наблюдение на Вашия лекар и в зависимост от отговора Ви към лечението с Nucala.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **посъветвайте се с Вашия лекар** преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали съставките на Nucala могат да преминат в кърмата. **Ако кърмите, трябва да се консултирате с Вашия лекар** преди приложение на Nucala.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е възможните нежелани реакции на Nucala да засегнат способността Ви за шофиране или работа с машини.

Nucala съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 100 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Nucala

Nucala се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожна инжекция*).

Вашият лекар или медицинска сестра ще преценят дали Вие самостоятелно или човекът, който се грижи за Вас, може да инжектирате Nucala. Ако е подходящо, те ще проведат обучение, за да покажат на Вас или на човека, който се грижи за Вас, правилния начин за прилагане на Nucala.

При деца на възраст от 6 до 11 години Nucala трябва да се инжектира от лекар, медицинска сестра или обучен човек, който се грижи за детето.

Тежка еозинофилна астма

Препоръчителната доза за възрастни и юноши на и над 12 години е 100 mg. Ще Ви бъде прилагана 1 инжекция на всеки четири седмици.

ХРСНН

Препоръчителната доза за възрастни е 100 mg. Ще Ви бъде прилагана по 1 инжекция на всеки четири седмици.

ЕГП

Препоръчителната доза при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години е 300 mg. Ще Ви бъдат прилагани по 3 инжекции на всеки четири седмици.

Деца на възраст от 6 до 11 години

Деца с тегло 40 kg или повече:

Препоръчителната доза е 200 mg. Ще получавате по 2 инжекции на всеки четири седмици.

Деца с тегло под 40 kg:

Препоръчителната доза е 100 mg. Ще получавате по 1 инжекция на всеки четири седмици.

Местата на инжектиране трябва да са на най-малко 5 cm едно от друго.

ХЕС

Препоръчителната доза за възрастни е 300 mg. Ще Ви бъдат прилагани по 3 инжекции на всеки четири седмици.

Местата на инжектиране трябва да са на най-малко 5 cm едно от друго.

Инструкции за употреба на предварително напълнената спринцовка са дадени от другата страна на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Nucala

Ако мислите, че сте инжектирали по-висока от предписаната доза Nucala, **свържете се с Вашия лекар** за съвет.

Ако сте пропуснали да използвате една доза Nucala

Вие или човекът, който се грижи за Вас, трябва да инжектирате следващата доза Nucala веднага щом се сетите. Ако забележите, че сте пропуснали една доза едва когато е дошло времето за следващата доза, трябва да инжектирате само следващата доза, както е планирано. Ако не сте сигурни какво да направите, обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Спиране на лечението с Nucala

Не спирайте приложението на Nucala, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Nucala може да доведе до връщане на симптомите и пристъпите Ви.

Ако симптомите Ви се влошат, докато Ви прилагат инжекции Nucala:

→ **Свържете се с Вашия лекар.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Nucala, обикновено са леки до умерени, но понякога могат да бъдат сериозни.

Алергични реакции

Някои хора може да получат алергични реакции или подобни на алергични реакции. Тези реакции може да са чести (те може да засегнат **до 1 на 10 души**). Те обикновено настъпват в рамките на минути до часове след прилагане на инжекцията, но понякога симптомите могат да започнат до няколко дни по-късно.

Симптомите може да включват:

- стягане в гърдите, кашлица, затруднено дишане
- припадък, замаяност, световъртеж (поради понижаване на кръвното налягане)
- подуване на клепачите, лицето, устните, езика или устата
- уртикария
- обрив

➔ **Незабавно потърсете медицинска помощ**, ако мислите, че Вие (или Вашето дете) може би проявявате такава реакция.

Ако е възможно да сте имали подобна реакция към някаква инжекция или лекарство:

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар** преди да приложи Nucala на Вас (или на Вашето дете).

Други нежелани реакции включват:

Много чести:

може да засегнат повече от 1 на 10 души

- главоболие

Чести:

може да засегнат до 1 на 10 души

- инфекция на долните дихателни пътища – симптомите може да включват кашлица и висока температура
- инфекция на пикочните пътища (кръв в урината, болезнено и често уриниране, повишена температура, болка в долната част на гърба)
- болка в горната част на корема (болка в стомаха или дискомфорт в горната част на корема)
- висока температура
- екзема (сърбящи червени петна по кожата)
- реакция на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, подуване, сърбеж и чувство за парене по кожата около мястото на инжектиране)
- болка в гърба
- фарингит (възпалено гърло)
- запушен нос

Редки:

може да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки алергични реакции (*анафилаксия*)

→ **Незабавно кажете на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако получите някой от тези симптоми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nucala

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Nucala след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Nucala предварително напълнена спринцовка може да се извади от хладилника и да се съхранява в неотворената картонена опаковка до 7 дни при стайна температура (до 30 °C), когато е защитена от светлина. Да се изхвърли, ако опаковката е оставена извън хладилник за повече от 7 дни.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nucala

Активното вещество е меполизумаб.

Всяка предварително напълнена спринцовка с 1 ml съдържа 100 mg меполизумаб.

Другите съставки са: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции.

Как изглежда Nucala и какво съдържа опаковката

Nucala се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с 1 ml бистър до опалесциращ безцветен до бледожълт или бледокафяв разтвор.

Nucala се предлага в опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена спринцовка или в групови опаковки, съдържащи 3 x 1 предварително напълнени спринцовки или 9 x 1 предварително напълнени спринцовки.

Притежател на разрешението за употреба

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

Производител

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

„Берлин-Хеми/А. Менарини
България“ ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

7. Инструкции за употреба стъпка по стъпка на 100 mg предварително напълнена спринцовка

Да се прилага веднъж на всеки четири седмици.

Следвайте тези инструкции за начина на използване на предварително напълнената спринцовка. Неспазването на тези инструкции може да доведе до неправилно функциониране на предварително напълнената спринцовка. Освен това трябва да преминете обучение за начина на използване на предварително напълнената спринцовка. Предварително напълнената спринцовка Nucala е **само за подкожно приложение** (инжектиране под кожата).

Как да съхранявате Nucala

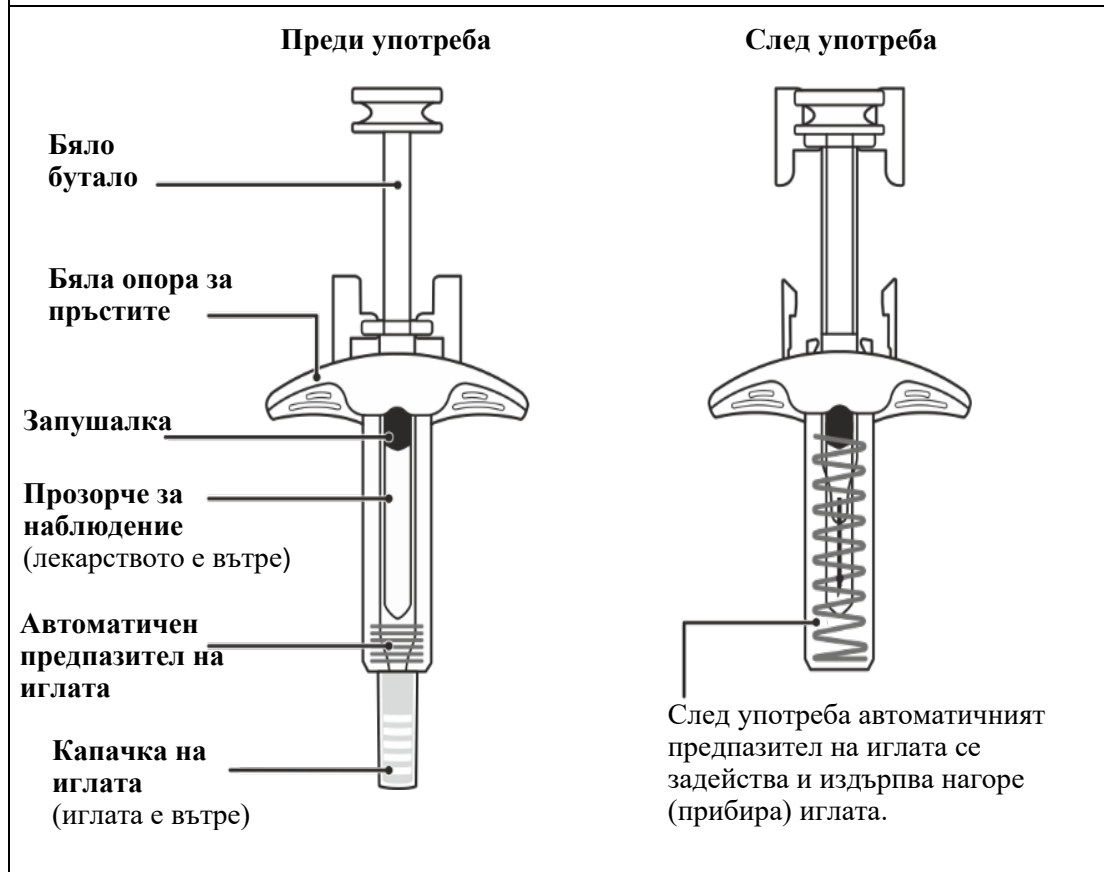
- Да се съхранява в хладилник преди употреба.
- Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Ако е необходимо, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява при стайна температура до 30 °C, за не повече от 7 дни, в оригиналната картонена опаковка. Изхвърлете по безопасен начин спринцовката, ако е съхранявана извън хладилник за повече от 7 дни.
- Да не се съхранява над 30 °C.

Преди да използвате Nucala

Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва само веднъж и след това да се изхвърли.

- **Не** преотстъпвайте на друг човек Вашата предварително напълнена спринцовка Nucala.
- **Не** разклащайте спринцовката.
- **Не** използвайте спринцовката, ако е падала върху твърда повърхност.
- **Не** използвайте спринцовката, ако изглежда повредена.
- **Не** сваляйте капачката на иглата, до момента непосредствено преди инжектирането.

Запознаване с Вашата предварително напълнена спринцовка



Подготовка

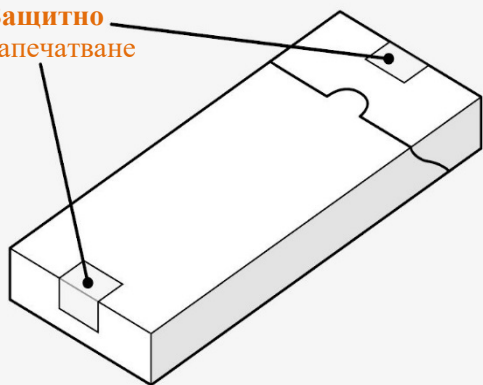
1. Подгответе всичко, което Ви е необходимо

Намерете удобна, добре осветена и чиста повърхност. Уверете се, че сте подготвили:

- Предварително напълнена спринцовка Nucala
- Тампон, напоен със спирт (не е включен в опаковката)
- Марля или памучен тампон (не са включени в опаковката)

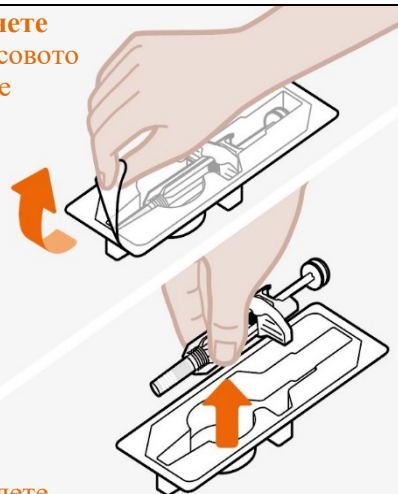
2. Изваждане на Вашата предварително напълнена спринцовка

Защитно запечатване



Уверете се, че защитното запечатване не е нарушено

Отстранете пластмасовото покритие



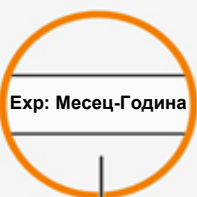
Издадете спринцовката от гнездото

- Извадете картонената опаковка от хладилника. Проверете дали защитното запечатване не е нарушено.
- Извадете гнездото от картонената опаковка.
- Отстранете пластмасовото покритие от гнездото.
- Като държите спринцовката в средата, внимателно я извадете от гнездото.
- Поставете спринцовката върху чиста, равна повърхност, на стайна температура, далеч от пряка слънчева светлина и извън досега на деца.

Не използвайте спринцовката, ако защитното запечатване на картонената опаковка е нарушено.

Не сваляйте капачката на иглата на този етап.

3. Проверка и изчакване 30 минути преди употреба

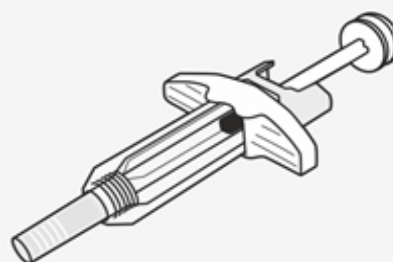


Проверете срока на годност

Проверете лекарството



Изчакайте 30 минути



- Проверете срока на годност върху етикета на спринцовката.
- Погледнете в прозорчето за наблюдение, за да проверите дали течността е бистра (без мътнина или частици) и безцветна до бледожълта или бледокафява.
- Нормално е да видите едно или повече въздушни мехурчета.
- Изчакайте 30 минути (но не повече от 8 часа) преди употреба.

Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.

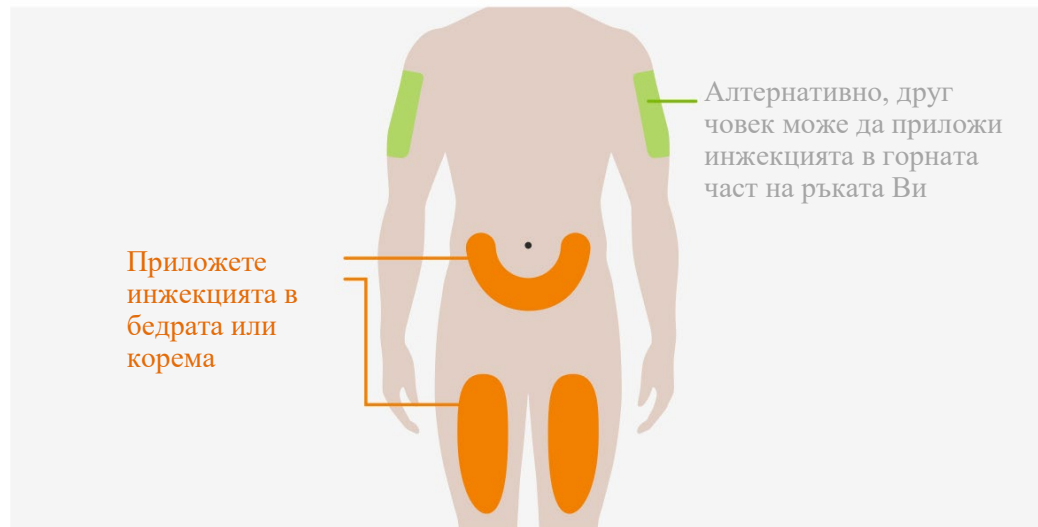
Не затопляйте спринцовката в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.

Не инжектирайте, ако разтворът изглежда мътен или е с променен цвят, или има частици.

Не използвайте спринцовката, ако е стояла извън картонената опаковка повече от 8 часа.

Не сваляйте капачката на иглата на този етап.

4. Избор на място на инжектиране

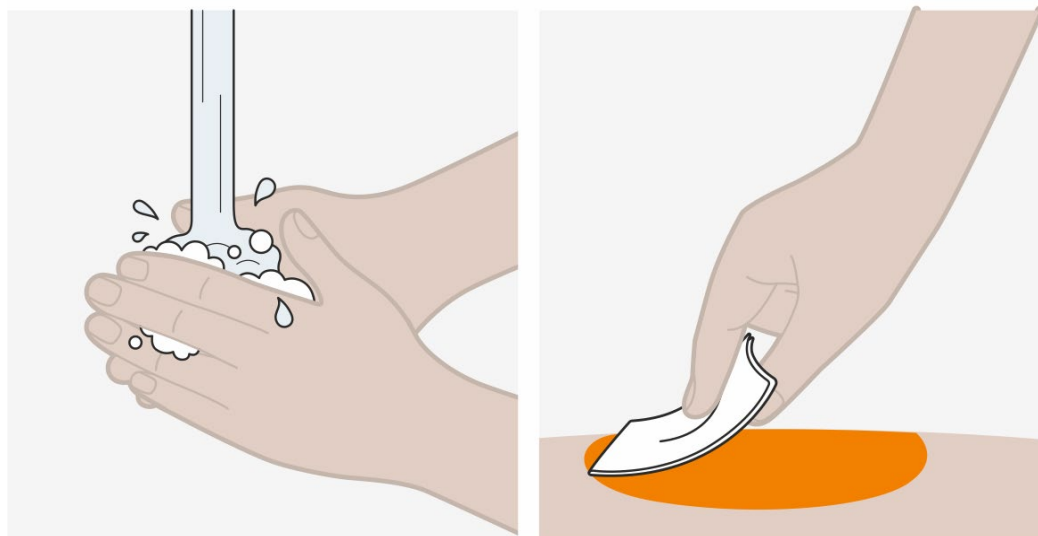


- Може да инжектирате Nucala в бедрата или корема си.
- Ако друг човек Ви прилага инжекцията, може да използва също горната част на ръката Ви.
- Ако Ви е необходима повече от една инжекция, за да приложите пълната си доза, спазвайте разстояние поне 5 cm между местата на инжектиране.

Не инжектирайте в области, където кожата е насинена, болезнена при допир, зачервена или твърда.

Не инжектирайте на място, което е на по-малко от 5 cm от пъпа.

5. Почистване на мястото на инжектиране



- Измийте ръцете си със сапун и вода.
- Почистете мястото за инжектиране като избършете кожата с напоен със спирт тампон и изчакайте кожата да изсъхне.

Не докосвайте отново мястото на инжектиране, докато не приключите с прилагането на инжекцията.

Инжектиране

6. Сваляне на капачката на иглата



- Свалете капачката на иглата от спринцовката, като я издърпате силно право напред и държете ръката си далеч от върха на иглата (както е показано). Възможно е да се наложи да издърпате доста силно капачката на иглата, за да я свалите.
- **Не** се притеснявайте, ако видите капка от течността на върха на иглата. Това е нормално.
- Инжектирайте веднага след като свалите капачката на иглата и **във всеки случай** след не повече от 5 минути.

Не допускайте иглата да докосне каквото и да е.

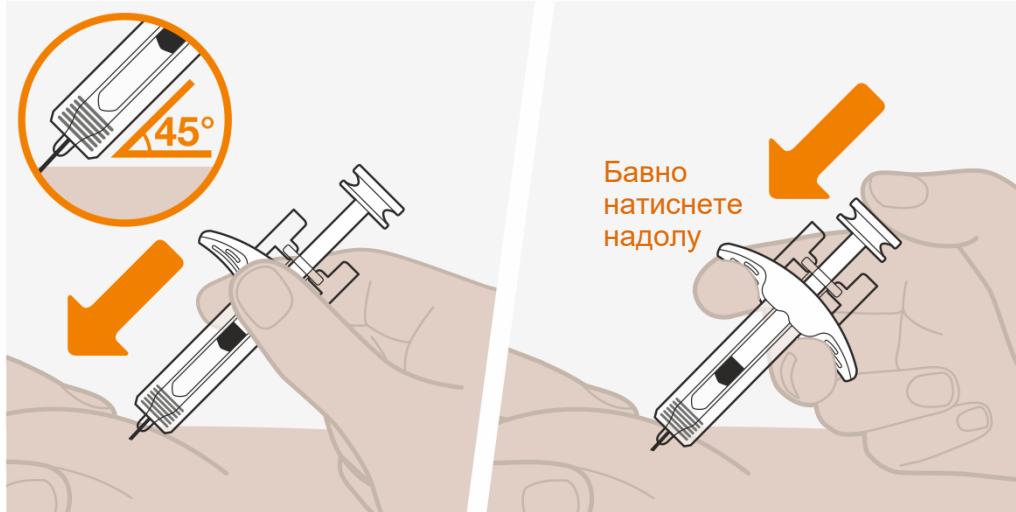
Не докосвайте иглата.

Не докосвайте буталото на този етап, тъй като може неволно да изтласкате течност навън и в такъв случай няма да инжектирате цялата доза.

Не отстранявайте въздушни мехурчета от спринцовката.

Не поставяйте обратно капачката на иглата. При това може да се нараните с иглата.

7. Започнете инжектирането



- Със свободната си ръка захванете кожата около мястото за инжектиране, така че да се образува кожна гънка. Дръжте кожната гънка захваната по време на инжектирането.
- Въведете цялата игла в кожната гънка под ъгъл 45°, както е показано.
- Преместете палеца си върху буталото, а пръстите си поставете на бялата опора за пръстите, както е показано.
- Бавно натиснете буталото до долу, за да инжектирате цялата доза.

8. Завършете инжектирането



- Уверете се, че буталото е натиснато надолу докрай, докато запушалката достигне дъното на спринцовката и цялото количество разтвор е инжектирано.
- Бавно повдигнете палеца си. Това ще позволи на буталото да се вдигне, а иглата – да се прибере (нагоре) в тялото на спринцовката.
- След като приключите, пуснете кожната гънка.
- Може да забележите малка капка кръв на мястото на инжектиране. Това е нормално. Ако е необходимо, за кратко притиснете памучен тампон или марля на мястото на инжектиране.

- **Не** поставяйте отново капачката на иглата върху спринцовката.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.

Изхвърляне

9. Изхвърлете използваната спринцовка

- Изхвърлете използваната спринцовка и капачката на иглата в съответствие с местните изисквания. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако е необходимо.
- **Дръжте използваните спринцовки и капачките на иглите на място, недостъпно за деца.**

Листовка: информация за потребителя

Nucala 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

меполизумаб (mepolizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано на дете, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като при детето, за което се грижите.
- Ако детето получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nucala и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nucala
3. Как да използвате Nucala
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nucala
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба стъпка по стъпка

1. Какво представлява Nucala и за какво се използва

Nucala съдържа активното вещество **меполизумаб**, което е *моноклонално антитяло*. Това е вид белтък, разработен да разпознава специфични прицелни вещества в организма. Той се използва за лечение на **тежка астма** при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 6 години.

Някои хора с тежка астма имат твърде голям брой *еозинофили* (вид бели кръвни клетки) в кръвта и в белите дробове. Това заболяване се нарича *еозинофилна астма* – видът астма, който Nucala може да лекува.

Ако детето вече приема лекарства, като например високи дози инхалаторни лекарства, но симптомите на астма не са добре контролирани от тях, Nucala може да намали броя на астматичните пристъпи. Ако детето приема лекарства, наречени *перорални кортикостероиди*, Nucala може също да помогне за намаляване на дневната им доза, от която то се нуждае за контрол на астмата.

Меполизумаб (активното вещество на Nucala) блокира белтък, наречен *интерлевкин-5*. Като блокира действието на този белтък, меполизумаб ограничава производството на еозинофили от костния мозък и намалява броя на еозинофилите в кръвта и в белите дробове.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nucala

Не използвайте Nucala:

- ако детето, за което се грижите, е **алергично** към меполизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ **Консултирайте се с Вашия лекар**, ако мислите, че това се отнася до детето.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Влошаване на симптомите на астма

По време на лечение с Nucala някои хора получават нежелани реакции, свързани с астмата или е възможно тяхната астма да се влоши.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако симптомите на астма при детето остават неконтролирани или се влошават, след като е започнало лечение с Nucala.

Алергични реакции и реакции на мястото на инжектиране

Лекарства от този вид (*моноклонални антитела*) могат да предизвикат тежки алергични реакции, когато се инжектират в тялото (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Ако детето е имало подобна реакция към някоя инжекция или лекарство:

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, преди да приложите Nucala.

Паразитни инфекции

Nucala може да отслаби устойчивостта на детето към инфекции, причинени от паразити. Ако то вече има паразитна инфекция, тя трябва да се излекува преди да се започне лечение с Nucala. Ако детето живее в район, където тези инфекции се срещат често или ако пътува в такъв район:

→ **Консултирайте се с Вашия лекар**, ако мислите, че някое от посочените по-горе може да се отнася до детето.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца на възраст под 6 години.

Други лекарства и Nucala

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако детето приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Други лекарства за астма

* **Не спирайте внезапно** досегашните лекарства за предотвратяване на астматични пристъпи при детето, когато започне лечение с Nucala. Спирането на тези лекарства (особено тези, наречени *перорални кортикостероиди*) трябва да става постепенно, под прякото наблюдение на Вашия лекар и в зависимост от отговора на детето към лечението с Nucala.

Бременност и кърмене

Пациентки, които са бременни, смятат, че може да са бременни или планират бременност, трябва да се посъветват с лекаря си преди да използват това лекарство.

Не е известно дали съставките на Nucala могат да преминат в кърмата. **Пациентки, които кърмят, трябва да се консултират с лекаря си** преди да използват Nucala.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е възможните нежелани реакции на Nucala да засегнат способността за шофиране или работа с машини.

Nucala съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 40 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Nucala

Nucala се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожна инжекция*).

Вашият лекар или медицинска сестра ще преценят дали Вие можете да инжектирате Nucala на детето, за което се грижите. Ако е подходящо, те ще Ви проведат обучение, за да Ви покажат правилния начин за прилагане на Nucala.

Препоръчителната доза за деца на възраст от 6 до 11 години е 40 mg. Ще прилагате 1 инжекция на всеки четири седмици.

Инструкции за употреба на предварително напълнената спринцовка са дадени от другата страна на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Nucala

Ако мислите, че сте инжектирали по-висока от предписаната доза Nucala, **свържете се с Вашия лекар** за съвет.

Ако сте пропуснали да използвате една доза Nucala

Трябва да инжектирате следващата доза Nucala веднага щом се сетите. Ако забележите, че сте пропуснали една доза едва когато е дошло времето за следващата доза, трябва да инжектирате само следващата доза, както е планирано. Ако не сте сигурни какво да направите, обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Спиране на лечението с Nucala

Не спирайте приложението на Nucala, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Nucala може да доведе до връщане на симптомите и пристъпите на астма при детето.

Ако симптомите на астма при детето се влошат, докато е на лечение с инжекции Nucala:

→ **Свържете се с Вашия лекар.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Nucala, обикновено са леки до умерени, но понякога могат да бъдат сериозни.

Алергични реакции

Някои хора може да получат алергични реакции или подобни на алергични реакции. Тези реакции може да са чести (те може да засегнат **до 1 на 10 души**). Те обикновено настъпват в рамките на минути до часове след прилагане на инжекцията, но понякога симптомите могат да започнат до няколко дни по-късно.

Симптомите може да включват:

- стягане в гърдите, кашлица, затруднено дишане
- припадък, замаяност, световъртеж (поради понижаване на кръвното налягане)
- подуване на клепачите, лицето, устните, езика или устата
- уртикария
- обрив

→ **Незабавно потърсете медицинска помощ**, ако мислите, че детето може би проявява такава реакция.

Ако е възможно детето да е имало подобна реакция към някаква инжекция или лекарство:

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар** преди да приложи Nucala на детето.

Други нежелани реакции включват:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- главоболие

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- инфекция на долните дихателни пътища – симптомите може да включват кашлица и висока температура
- инфекция на пикочните пътища (кръв в урината, болезнено и често уриниране, повишена температура, болка в долната част на гърба)
- болка в горната част на корема (болка в стомаха или дискомфорт в горната част на корема)
- висока температура
- екзема (сърбящи червени петна по кожата)
- реакция на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, подуване, сърбеж и чувство за парене по кожата около мястото на инжектиране)
- болка в гърба
- фарингит (възпалено гърло)
- запушен нос

Редки:

може да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки алергични реакции (*анафилаксия*)

➔ **Незабавно кажете на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако детето получи някой от тези симптоми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nucala

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Nucala след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Nucala предварително напълнена спринцовка може да се извади от хладилника и да се съхранява в неотворената картонена опаковка до 7 дни при стайна температура (до 30 °C), когато е защитена от светлина. Да се изхвърли, ако опаковката е оставена извън хладилник за повече от 7 дни.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nucala

Активното вещество е меполизумаб.

Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml съдържа 40 mg меполизумаб.
Другите съставки са: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, динатриев едетат, вода за инжекции.

Как изглежда Nucala и какво съдържа опаковката

Nucala се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с 0,4 ml бистър до опалесциращ безцветен до бледожълт или бледокафяв разтвор.

Nucala се предлага в опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена спринцовка или в групови опаковки, съдържащи 3 x 1 предварително напълнени спринцовки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

„Берлин-Хеми/А. Менарини
България“ ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

7. Инструкции за употреба стъпка по стъпка за 40 mg предварително напълнена спринцовка

Да се прилага веднъж на всеки четири седмици.

Следвайте тези инструкции за начина на използване на предварително напълнената спринцовка. Неспазването на тези инструкции може да доведе до неправилно функциониране на предварително напълнената спринцовка. Освен това трябва да преминете обучение за начина на използване на предварително напълнената спринцовка. Предварително напълнената спринцовка Nucala е **само за подкожно приложение** (инжектиране под кожата).

Как да съхранявате Nucala

- Да се съхранява в хладилник преди употреба.
- Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Ако е необходимо, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява при стайна температура до 30 °C за не повече от 7 дни, в оригиналната картонена опаковка. Изхвърлете по безопасен начин спринцовката, ако е съхранявана извън хладилник за повече от 7 дни.
- Да не се съхранява над 30 °C.

Преди да използвате Nucala

Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва само веднъж и след това да се изхвърли.

- **Не** преотстъпвайте на друг човек предварително напълнената спринцовка Nucala.
- **Не** разклащайте спринцовката.
- **Не** използвайте спринцовката, ако е падала върху твърда повърхност.
- **Не** използвайте спринцовката, ако изглежда повредена.
- **Не** сваляйте капачката на иглата до момента непосредствено преди инжектирането.

Запознаване с предварително напълнената спринцовка

Преди употреба

След употреба

Бяло бутало

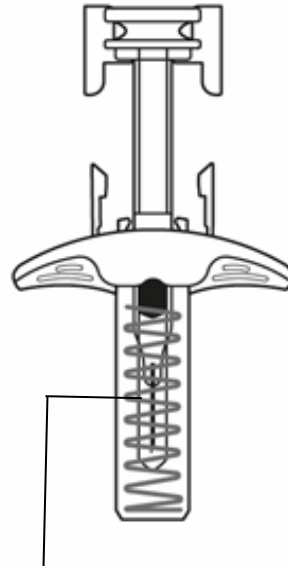
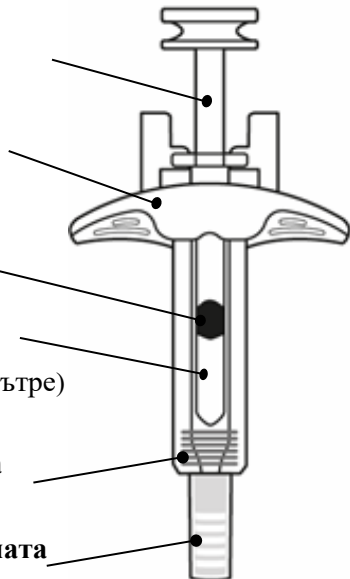
Бяла опора
за пръстите

Запушалка

Прозорче за
наблюдение
(лекарството е вътре)

Автоматичен
предпазител на
иглата

Капачка на иглата
(иглата е вътре)



След употреба автоматичният
предпазител на иглата се задейства и
издърпва нагоре (прибира) иглата

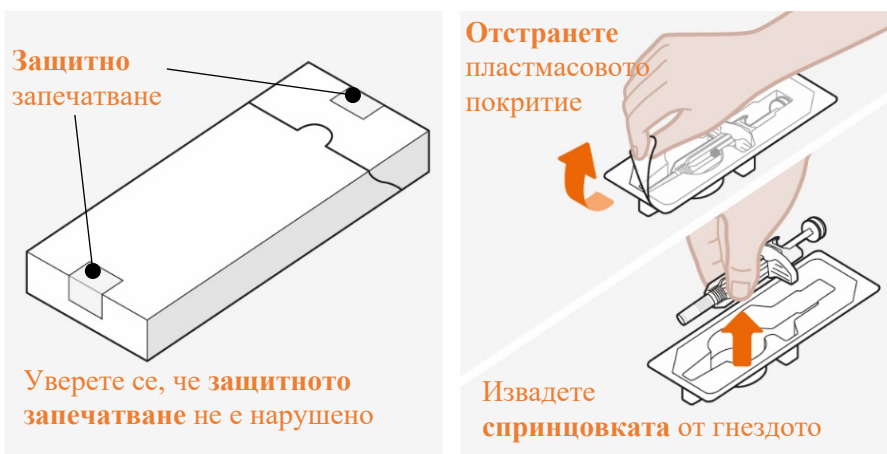
Подготовка

1. Подгответе всичко необходимо

Намерете удобна, добре осветена и чиста повърхност. Уверете се, че сте подготвили:

- Предварително напълнена спринцовка Nucala
- Тампон, напоен със спирт (не е включен в опаковката)
- Марля или памучен тампон (не са включени в опаковката)

2. Извадете предварително напълнената спринцовка



- Извадете картонената опаковка от хладилника. Проверете дали защитното запечатване не е нарушено.
- Извадете гнездото от картонената опаковка.
- Отстранете пластмасовото покритие от гнездото.
- Внимателно извадете спринцовката от гнездото, като я държите за средната част.
- Поставете спринцовката върху чиста равна повърхност, на стайна температура, далеч от пряка слънчева светлина и извън досега на деца.

Не използвайте спринцовката, ако защитното запечатване на картонената кутия е нарушено.

Не сваляйте капачката на иглата на този етап.

3. Проверка и изчакване 30 минути преди употреба



- Проверете срока на годност върху етикета на спринцовката.
- Погледнете в прозорчето за наблюдение, за да проверите дали течността е бистра (без мътнина или частици) и безцветна до бледожълта или бледокафява.
- Нормално е да видите едно или повече въздушни мехурчета.
- Изчакайте 30 минути (но не повече от 8 часа) преди употреба.

Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.

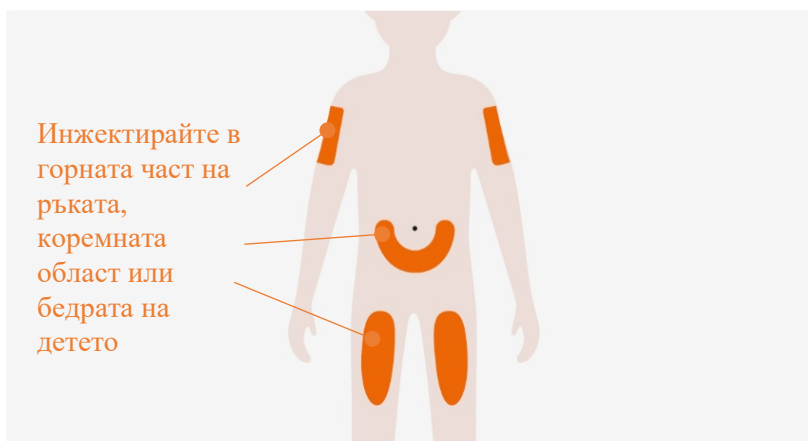
Не затопляйте спринцовката в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.

Не инжектирайте, ако разтворът изглежда мътен или с променен цвят, или съдържа видими частици.

Не използвайте спринцовката, ако е стояла извън картонената опаковка повече от 8 часа.

Не сваляйте капачката на иглата на този етап.

4. Избор на място за инжектиране

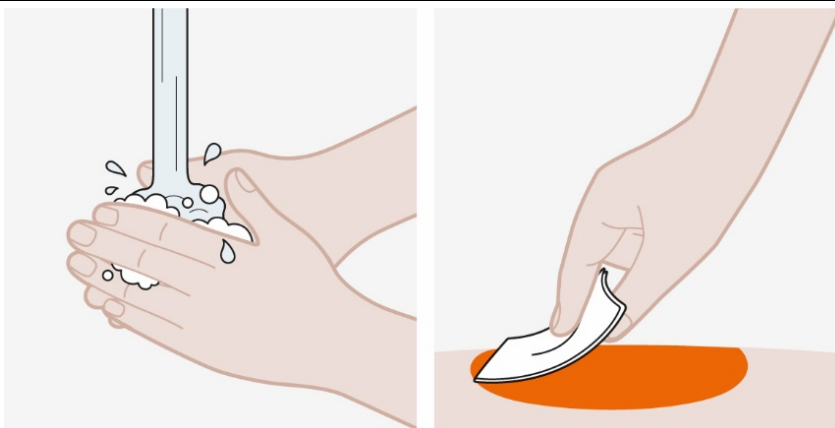


- Може да инжектирате Nusala в горната част на ръката, коремната област или бедрото на детето, за което се грижите.

Не инжектирайте на място, където кожата е насинена, болезнена при допир, зачервена или твърда.

Не инжектирайте на място, което е на по-малко от 5 cm от пъпа.

5. Почистване на мястото за инжектиране



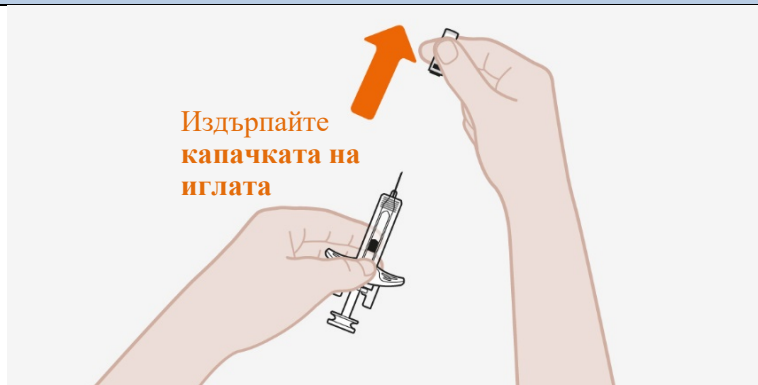
- Измийте си ръцете със сапун и вода.

- Почистете мястото за инжектиране, като обтриете кожата с напоен със спирт тампон, и изчакайте кожата да изсъхне.

Не докосвайте почистеното място за инжектиране, докато приключите с инжектирането.

Инжектиране

6. Свалете капачката на иглата



- Свалете капачката на иглата от спринцовката, като я издърпате силно право напред и държете ръката си далеч от върха на иглата (както е показано). Възможно е да се наложи да издърпате доста силно капачката на иглата, за да я свалите.
- **Не се притеснявайте**, ако видите капка от течността на върха на иглата. Това е нормално.
- Инжектирайте веднага след като свалите капачката на иглата и **във всеки случай** след не повече от 5 минути.

Не допускайте иглата да докосне каквото и да е.

Не докосвайте иглата.

Не докосвайте буталото на този етап, тъй като може неволно да изтласкате течност от спринцовката и в такъв случай няма да инжектирате цялата доза.

Не отстранявайте въздушни мехурчета от спринцовката.

Не поставяйте обратно капачката на иглата. При това може да се нараните с иглата.

7. Започнете инжектирането



- Със свободната си ръка захванете кожата около мястото за инжектиране, така че да се образува кожна гънка. Дръжте кожната гънка захваната до края на инжектирането.

- Въведете цялата игла в кожната гънка под ъгъл 45°, както е показано.
- Преместете палеца си върху буталото, а пръстите си поставете на бялата опора за пръстите, както е показано.
- Бавно натиснете буталото до долу, за да инжектирате цялата доза.

8. Завършете инжектирането



- Уверете се, че буталото е натиснато надолу докрай, докато запушалката достигне дъното на спринцовката и цялото количество разтвор е инжектирано.
- Бавно повдигнете палеца си. Това ще позволи на буталото да се вдигне, а иглата – да се прибере (нагоре) в тялото на спринцовката.
- След като приключите, пуснете кожната гънка.
- Може да забележите малка капка кръв на мястото на инжектиране. Това е нормално. Ако е необходимо, за кратко притиснете памучен тампон или марля на мястото на инжектиране.
- **Не поставявайте** отново капачката на иглата върху спринцовката.
- **Не разтривайте** мястото на инжектиране.

Изхвърляне

9. Изхвърлете използваната спринцовка

- Изхвърлете използваната спринцовка и капачката на иглата съгласно местните изисквания. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако е необходимо.
- **Дръжте използваните спринцовки и капачки на иглите на място, недостъпно за деца.**

Листовка: информация за потребителя

Nucala 100 mg прах за инжекционен разтвор меполизумаб (mepolizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nucala и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nucala
3. Как да използвате Nucala
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nucala
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба стъпка по стъпка

1. Какво представлява Nucala и за какво се използва

Nucala съдържа активното вещество **меполизумаб**, което е *моноклонално антитяло*. Това е вид белтък, разработен да разпознава специфични прицелни вещества в организма. Той се използва за лечение на **тежка астма** и на **еозинофилна грануломатоза с полиангиит (ЕГП)** при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 6 години. Използва се и за лечение на **хроничен риносинусит с полипи в носа (ХРСПН)** и на **хиперезозинофилен синдром (ХЕС)** при възрастни.

Меполизумаб (активното вещество на Nucala) блокира белтък, наречен *интерлевкин-5*. Като блокира действието на този белтък, меполизумаб ограничава производството на еозинофили от костния мозък и намалява броя на еозинофилите в кръвта и в белите дробове.

Тежка еозинофилна астма

Някои хора с тежка астма имат твърде голям брой *еозинофили* (вид бели кръвни клетки) в кръвта и в белите дробове. Това заболяване се нарича *еозинофилна астма* - видът астма, който Nucala може да лекува.

Ако Вие или Вашето дете вече приемате високи дози инхалаторни лекарства, но симптомите на Вашата астма не са добре контролирани от тези лекарства, Nucala може да намали броя на астматичните пристъпи.

Ако приемате лекарства, наречени *перорални кортикостероиди*, Nucala може също да помогне за намаляване на дневната им доза, от която се нуждаете за контрол на Вашата астма.

Хроничен риносинусит с полипи в носа (ХРСПН)

ХРСПН е заболяване, при което хората имат твърде много еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта и тъканта, покриваща носа и синусите. Това може да причини симптоми като запушен нос и загуба на обоняние, както и образуване на меки израстъци (наречени полипи) в носа.

Nucala намалява броя на еозинофилите в кръвта и може да намали големината на полипите Ви, облекчава запушването на носа и помага за предотвратяване на хирургична намеса за полипите в носа.

Nucala може да допринесе и за намаляване на необходимостта от прием на кортикостероиди през устата за контролиране на симптомите Ви.

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (ЕГП)

ЕГП е заболяване, при което хората имат твърде много еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта и тъканите и също така имат форма на *васкулит*. Това означава, че имат възпаление на кръвоносните съдове. Това заболяване най-често засяга белите дробове и синусите, но често засяга други органи като кожата, сърцето и бъбреците.

Nucala може да контролира и да отложи пристъпите на тези симптоми на ЕГП. Това лекарство може да помогне и да намалите дневната доза *кортикостероиди, приемани през устата*, необходима за да контролирате симптомите си.

Хипереозинофилен синдром (ХЕС)

Хипереозинофилен синдром (ХЕС) е заболяване, при което има висок брой еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта. Тези клетки могат да увредят органи в организма, най-вече сърцето, белите дробове, нервите и кожата.

Nucala помага за намаляване на симптомите Ви и предотвратява обострянията. Ако приемате лекарства, често наричани *перорални кортикостероиди*, Nucala може да помогне и за понижаване на дневната доза, необходима за контрол на симптомите/обострянията на ХЕС.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nucala

Не използвайте Nucala:

- ако сте **алергични** към меполизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ **Информирайте Вашия лекар**, ако мислите, че това се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Влошаване на симптомите на астма

По време на лечение с Nucala някои хора получават нежелани реакции, свързани с астмата или е възможно тяхната астмата да се влоши.

→ **Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра**, ако симптомите на Вашата астма остават неконтролирани или се влошават, след като сте започнали лечение с Nucala.

Алергични реакции и реакции на мястото на инжектиране

Лекарства от този вид (*моноклонални антитела*) могат да предизвикат тежки алергични реакции, когато се инжектират в тялото (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Ако сте имали подобна реакция към някоя инжекция или лекарство,

→ **Информирайте Вашия лекар преди да Ви се приложи Nucala.**

Паразитни инфекции

Nucala може да отслаби Вашата устойчивост към инфекции, причинени от паразити. Ако вече имате паразитна инфекция, тя трябва да се излекува преди да започнете лечение с Nucala. Ако живеете в район, където тези инфекции са чести или ако пътувате в такъв район:

→ **Консултирайте се с Вашия лекар**, ако мислите, че някое от посочените по-горе може да се отнася до Вас.

Деца

Тежка еозинофилна астма и ЕГП

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца на възраст под 6 години за лечение на тежка еозинофилна астма или ЕГП.

ХРСПН и ХЕС

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца или юноши на възраст под 18 години за лечение на ХРСПН или ХЕС.

Други лекарства и Nucala

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Други лекарства за астма, ХРСПН, ЕГП или ХЕС

- * **Не спирайте внезапно приема** на досегашните си лекарства за астма, ХРСПН, ЕГП или ХЕС, когато започнете лечение с Nucala. Спирането на тези лекарства (особено тези, наречени *перорални кортикостероиди*) трябва да става постепенно, под прякото наблюдение на Вашия лекар и в зависимост от отговора Ви към лечението с Nucala.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **посъветвайте се с Вашия лекар** преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали съставките на Nucala могат да преминат в кърмата. **Ако кърмите, трябва да се консултирате с Вашия лекар**, преди приложение на Nucala.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е възможните нежелани реакции на Nucala да засегнат способността Ви за шофиране или работа с машини.

Nucala съдържа натрий

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

3. Как да използвате Nucala

Nucala ще Ви бъде приложен от лекар, медицинска сестра или медицински специалист, като инжекция под кожата (подкожно).

Тежка еозинофилна астма

Възрастни и юноши на и над 12 години

Препоръчителната доза за възрастни и юноши е 100 mg. Ще Ви бъде прилагана 1 инжекция на всеки четири седмици.

Деца на възраст от 6 до 11 години

Препоръчителната доза е 40 mg. Ще Ви бъде прилагана 1 инжекция на всеки четири седмици.

ХРСПН

Възрастни

Препоръчителната доза за възрастни е 100 mg. Ще Ви бъде прилагана по 1 инжекция на всеки четири седмици.

ЕГП

Възрастни и юноши на възраст 12 и повече години

Препоръчителната доза при възрастни и юноши е 300 mg. Ще Ви бъдат прилагани по 3 инжекции на всеки четири седмици.

Деца на възраст от 6 до 11 години

Деца с тегло 40 kg или повече:

Препоръчителната доза е 200 mg. Ще получавате по 2 инжекции на всеки четири седмици.

Деца с тегло под 40 kg:

Препоръчителната доза е 100 mg. Ще получавате по 1 инжекция на всеки четири седмици.

Местата на инжектиране трябва да са на най-малко 5 cm едно от друго.

ХЕС

Препоръчителната доза за възрастни е 300 mg. Ще Ви бъдат прилагани по 3 инжекции на всеки четири седмици.

Местата на инжектиране трябва да са на най-малко 5 cm едно от друго.

Ако се пропусне приложение на една доза Nucala

Възможно най-бързо се обърнете към Вашия лекар или болница, за да си запишете нов час за посещение.

Спиране на лечението с Nucala

Не спирайте приложението на инжекциите Nucala, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Nucala може да доведе до връщане на симптомите и пристъпите Ви.

Ако симптомите Ви се влошат, докато Ви прилагат инжекции Nucala

→ Информирайте Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Nucala, обикновено са леки до умерени, но понякога могат да бъдат сериозни.

Алергични реакции

Някои хора може да получат алергични реакции или реакции, подобни на алергия. Тези реакции може да са чести (те може да засегнат **до 1 на 10 човека**). Те обикновено настъпват в рамките на минути до часове след прилагане на инжекцията, но понякога симптомите могат да започнат до няколко дни по-късно.

Симптомите може да включват:

- стягане в гърдите, кашлица, затруднено дишане
- припадък, замаяност, световъртеж (поради понижаване на кръвното налягане)
- подуване на клепачите, лицето, устните, езика или устата
- уртикария
- обрив

➔ **Незабавно потърсете медицинска помощ**, ако мислите, че Вие (или Вашето дете) може да получавате алергична реакция.

Ако Вие (или Вашето дете) сте имали подобна реакция към друга инжекция или лекарство:

➔ **Информирайте Вашия лекар** преди да Ви се приложи Nucala.

Други нежелани реакции включват:

Много чести:

може да засегнат повече от 1 на 10 човека

- главоболие

Чести:

може да засегнат до 1 на 10 човека

- гръдна инфекция – симптомите може да включват кашлица и треска (висока температура)
- инфекция на пикочните пътища (кръв при уриниране, болезнено и често уриниране, треска, болка в долната част на гърба)
- болка в горната част на корема (болка в стомаха или дискомфорт в горната част на стомаха)
- треска (висока температура)
- екзема (сърбящи червени петна по кожата)
- реакция на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, подуване, сърбеж и чувство за парене по кожата около мястото на инжектиране)
- болка в гърба
- фарингит (възпалено гърло)
- назална конгестия (запушен нос)

Редки:

може да засегнат до 1 на 1 000 човека

- Тежки алергични реакции (*анафилаксия*)

➔ **Незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някой от тези симптоми.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nucala

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Nucala след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nucala

Активното вещество е меполизумаб. Всеки флакон съдържа 100 mg меполизумаб.

След разтваряне, всеки ml от разтвора съдържа 100 mg меполизумаб.

Другите съставки са: захароза, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат и полисорбат 80.

Как изглежда Nucala и какво съдържа опаковката

Nucala е лиофилизиран бял прах, доставян в прозрачен, безцветен стъклен флакон с гумена запушалка.

Nucala се предлага в опаковка, съдържаща 1 флакон или в групови опаковки, съдържащи 3 отделни флакона.

Притежател на разрешението за употреба

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ирландия

Производител

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, No 90

43056 San Polo di Torrile, Parma

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

lt@berlin-chemie.com

България

„Берлин-Хеми/А. Менарини

България“ ЕООД

Тел.: +359 2 454 0950

bcsafia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 23501301

bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

7. Инструкции за употреба и работа, разтваряне и приложение стъпка по стъпка

Nucala се доставя като лиофилизиран, бял прах във флакон за еднократна употреба и е предназначен само за подкожно инжектиране. Разтварянето трябва да се извършва при асептични условия.

След разтваряне Nucala ще съдържа меполизумаб в концентрация 100 mg/ml. Инжекционният разтвор може да се съхранява при температура от 2°C до 30°C, за не повече от 8 часа. Неизползваният концентрат или разтвор, останал след 8 часа трябва да се изхвърли.

Проследимост

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

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 бледокафяв, 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 от един флакон. 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.

Ако за приложението на предписаната доза е необходим повече от флакон, повторете стъпки 1 до 3. Препоръчва се отделните места на инжектиране да са на разстояние най-малко 5 cm едно от друго.

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.