

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▼ Ovaj lek je predmet dodatnog praćenja. Time se omogućava brzo otkrivanje novih informacija o bezbednosti. Od zdravstvenih radnika se zahteva da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za prijavljivanje neželjenih reakcija pogledajte odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

Nucala<sup>®</sup>, 100 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN: mepolizumab

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica sadrži 100mg mepolizumaba. Nakon rekonstitucije, jedan mL rastvora za injekciju sadrži 100mg mepolizumaba.

Mepolizumab je humanizovano monoklonsko antitelo proizvedeno na ćelijama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za rastvor za injekciju

Beo uniformisan liofilizovai kolač.

Nakon rekonstitucije rastvor je bistar do opalescentan, bezbojan do blrdo žut ili blede braon rastvor, najviše Y4, B4 ili BY4.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Nucala je indikovao kao dodatna terapija u lečenju teške eozinofilne astme kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta 6 ili više godina (videti odeljak 5.1).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Lek Nucala mora da propiše lekar sa iskustvom u dijagnostifikovanju i lečenju teške eozinofilne astme.

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti uzrasta 12 ili više godina*

Preporučena doza mepolizumaba je 100 mg, primenjena supkutano jednom na svake 4 nedelje.

*Deca uzrasta od 6 do 11 godina*

Preporučena doza mepolizumaba je 40 mg, primenjena supkutano jednom na svake 4 nedelje.

Lek Nucala je namenjen za dugotrajnu terapiju. Potrebu za nastavkom terapije treba razmotriti najmanje jednom godišnje na osnovu lekarske procene težine bolesti pacijenta i nivoa kontrole egzacerbacija.

#### Posebne populacije:

##### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje leka Nucala kod dece i adolescenata, uzrasta od 6 do 17 godina, sa teškom eozinofilnom astmom utvrđeno je na osnovu ograničenih ispitivanja efikasnosti, farmakokinetike i farmakodinamike, a podržano je podacima dobijenim modelovanjem i simulacijom (videti odeljke 5.1 i 5.2).

##### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (videti odeljak 5.2).

#### Način primene:

Lek Nucala se primenjuje isključivo kao supkutana injekcija i mora ga primeniti zdravstveni radnik. Injekcija se može primeniti u nadlakticu, butinu ili abdomen.

Prašak se pre primene mora rekonstituisati, a rekonstituisani rastvor se mora odmah primeniti. Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Jedna bočica leka Nucala sme da se upotrebi samo za jednog pacijenta, a sva preostala količina leka u bočici se mora odbaciti.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Sledljivost bioloških lekova

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv leka i broj serije primenjenog leka treba jasno da se evidentira u zdravstvenom kartonu pacijenta.

#### Egzacerbacije astme

Lek Nucala ne sme da se koristi u terapiji akutnih egzacerbacija astme.

U toku terapije mogu da se pojave neželjena dejstva povezana sa astmom ili egzacerbacijom astme. Pacijente treba upozoriti da potraže savet lekara ukoliko se ne uspostavi kontrola simptoma astme ili ukoliko dođe do pogoršanja astme nakon započinjanja primene leka.

#### Kortikosteroidi

Ne preporučuje se nagli prekid primene kortikosteroida nakon započinjanja primene leka Nucala. Ukoliko je potrebno smanjenje doze kortikosteroida, ono mora da se sprovodi postupno i pod nadzorom lekara.

#### Reakcije preosetljivosti i reakcije na primenu leka

Nakon primene leka Nucala zabeležene su akutne i odložene sistemske reakcije, uključujući reakcije preosetljivosti (npr. anafilaksa, urtikarija, angioedem, osip, bronhospazam, hipotenzija). Navedene reakcije se u načelu javljaju u roku od nekoliko sati nakon primene leka, ali u pojedinim slučajevima su zabeležene kasnije (obično nakon nekoliko dana). Navedene reakcije se mogu prvi put pojaviti i nakon dugotrajne primene leka (videti odeljak 4.8).

#### Parazitske infekcije

Eozinofili mogu biti uključeni u imunski odgovor kod nekih helmintijaza. Pacijenti kod kojih je prisutna parazitarna infekcija moraju se lečiti pre započinjanja terapije lekom Nucala. Ukoliko se pacijenti inficiraju u toku terapije lekom Nucala i ne reaguju na terapiju antihelminthicima, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije.

#### Pomoćne supstance

Lek Nucala sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrijuma po dozi od 100mg, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Enzimi citohroma P450, efluksne pumpe i mehanizmi vezivanja za proteine nisu uključeni u klirens mepolizumaba. Zabeleženo je da povećane vrednosti pro-inflamatornih citokina (npr. IL-6), putem interakcije sa odgovarajućim receptorima na hepatocitima, suprimiraju stvaranje enzima CYP450 i transportera, međutim, povećane vrednosti sistemskih pro-inflamatornih markera kod teške eozinofilne astme je minimalno, i nema dokaza ekspresije receptora IL-5 alfa na hepatocitima. Stoga se smatra da je potencijal za interakcije s mepolizumabom nizak.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci (manje od 300 ishoda trudnoće) o primeni mepolizumaba kod trudnica. Mepolizumab prolazi kroz placentalnu barijeru kod makaki majmuna. Rezultati ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznat štetan uticaj na plod.

Kao mera opreza, poželjno je izbegavati primenu leka Nucala tokom perioda trudnoće. Primenu leka Nucala u periodu trudnoće treba razmotriti samo ukoliko je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za plod.

#### Dojenje

Nije poznato da li se mepolizumab izlučuje u majčino mleko. Međutim, mepolizumab se izlučuje u mleko makaki majmuna u koncentracijama koje su manje od 0,5% onih koje su pronađene u plazmi.

Neophodno je doneti odluku o prekidu dojenja ili o prekidu primene terapije lekom Nucala uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije za majku.

#### Plodnost

Nema podataka o uticaju primene mepolizumaba na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu dokazala uticaj anti-IL 5 terapije na fertilitet (videti odeljak 5.3).

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena leka Nucala nema uticaj ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

##### *Odrasli i adolescenti*

U okviru kliničkih ispitivanja najčešće prijavljena neželjena dejstva udružena sa primenom leka Nucala kod pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom, bile su glavobolja, reakcije na mestu davanja injekcije i bol u leđima.

##### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U okviru 3 placebo kontrolisana klinička ispitivanja u trajanju od 24 do 52 nedelje kod 896 odraslih ispitanika i 19 adolescenata s teškom eozinofilnom astmom primenjen je mepolizumab supkutano ili u obliku intravenske injekcije. U tabeli navedenoj u daljem tekstu navedena su neželjena dejstva zabeležena u okviru 2 placebo kontrolisana ispitivanja kod ispitanika kojima je primenjen mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano (n=263).

Bezbednosni profil mepolizumaba kod pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom (n=998) koji su primali terapiju u prosečnom periodu od 2,8 godina (period od 4 nedelje do 4,5 godina) u okviru dodatnog otvorenog ispitivanja bio je sličan onom zabeleženom u okviru placebo kontrolisanog ispitivanja.

Učestalosti pojave neželjenih dejstava su definisane kao: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ), nepoznata (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka). Učestalost pojave navedena je u padajućem nizu prema ozbiljnosti neželjenih dejstava.

Klasifikacija sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija donjeg dela respiratornog trakta	Često
	Infekcija urinarnog trakta	Često
	Faringitis	Često
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti (sistemske alergijske reakcije)*	Često
	Anafilaksa**	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nazalna kongestija	Često
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Često
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Ekcem	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Često

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije povezane sa načinom primene leka (sistemske nealergijske)***	Često
	Lokalne reakcije na mestu davanja injekcije	Često
	Pireksija	Često

\* Ukupna učestalost prijavljenih sistemskih reakcija, uključujući reakcije preosetljivosti, slična je onoj kod primene placeba. Za primere prijavljenih reakcija, videti odeljak 4.4.

\*\* Iz spontanijh prijava u toku postmarketinškog praćenja.

\*\*\* Najčešće prijavljena neželjena dejstva udružena sa prijavom sistemskih nealergijskih reakcija koje su udružene sa načinom primene leka bila su osip, naleti vrućine i mialgija; navedena neželjena dejstva zabeležena su retko i kod <1% ispitanika kojima je primenjen mepolizumab u dozi od 100 mg supkutano.

## Opis odabranih neželjenih reakcija

### Lokalne reakcije na mestu primene injekcije

U okviru dva placebo kontrolisana ispitivanja, učestalost lokalnih reakcija na mestu primene injekcije iznosila je 8% nakon primene mepolizumaba u dozi od 100mg supkutano i 3% nakon primene placeba. Navedene neželjene reakcije nisu bile ozbiljne, bile su blage do umereno teške i većina neželjenih reakcija se povukla u roku od nekoliko dana. Lokalne reakcije na mestu primene injekcije su se uglavnom javljale na početku primene terapije i nakon primene prve 3 doze, zabeležen je manji broj prijava navedenih reakcija prilikom primene sledećih doza. Najčešće prijavljene neželjene reakcije uključivale su bol, eritem, oticanje, svrab i osećaj peckanja.

### Pedijatrijska populacija

Ukupno 37 adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina) bilo je uključeno u četiri placebo kontrolisana ispitivanja (25 ispitanika primalo je mepolizumab intravenski ili supkutano) u trajanju od 24 do 52 nedelje. Ukupno 36 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 do 11 godina) je primilo mepolizumab supkutano u okviru otvorenog ispitivanja tokom 12 nedelja. Nakon prekida primene terapije u periodu od 8 nedelja, ukupno 30 pacijenata iz navedene grupe nastavilo je sa primenom mepolizumaba u naredne 52 nedelje. Bezbedonosni profil neželjenih dejstava bio je sličan onom zabeleženom kod odraslih. Nisu zabeležena dodatna neželjena dejstva.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

U okviru jednog kliničkog ispitivanja pojedinačne doze do 1500 mg primenjene su intravenski pacijentima s eozinofilnom bolešću bez znakova toksičnosti povezanih s primenjenom dozom.

Ne postoji specifična terapija predoziranja mepolizumabom. Ukoliko dođe do predoziranja potrebno je primeniti suportivnu terapiju uz adekvatno praćenje pacijenta.

Dalje zbrinjavanje treba da bude u skladu sa kliničkom indikacijom ili u skladu sa preporukama nacionalnog centra za trovanja.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi za opstruktivne bolesti disajnih puteva; ostali sistemski lekovi za opstruktivne bolesti disajnih puteva

**ATC kod:** R03DX09

#### Mehanizam dejstva:

Mepolizumab je humanizovano monoklonsko antitelo (IgG1 kapa), koje s visokim afinitetom i specifičnošću ciljano deluje na humani interleukin-5 (IL-5). IL-5 je glavni citokin odgovoran za rast i diferencijaciju, regrutovanje, aktivaciju i preživljavanje eozinofila. Mepolizumab inhibira biološku aktivnost IL-5 s nanomolarnom potentnošću, tako što blokira vezivanje IL-5 za alfa lanac kompleksa IL-5 receptora koji se eksprimira na ćelijskoj površini eozinofila i na taj način inhibira signalizaciju putem IL-5 i smanjuje stvaranje i preživljavanje eozinofila.

#### Farmakodinamska dejstva

Kod pacijenata s teškom eozinofilnom astmom (odrasli/adolescenti), nakon doze od 100mg primenjene supkutano na svake 4 nedelje tokom 32 nedelje, vrednost eozinofila u krvi smanjio se s početne geometrijske srednje vrednosti od 290 na 40 ćelija/mikrolitar u 32. nedelji (n=182), što predstavlja smanjenje od 84% u poređenju sa placebom.

Ovaj opseg smanjenja vrednosti eozinofila u krvi je održan kod pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom (n=998) koji su lečeni sa medijanom trajanja terapije od 2,8 godina (raspon od 4 nedelje do 4,5 godine) u otvorenim produženim ispitivanjima.

Kod dece s teškom eozinofilnom astmom uzrasta od 6 do 11 godina kojima je mepolizumab primenjivan supkutano na svake 4 nedelje tokom 52 nedelje, vrednost eozinofila u krvi se u 52. nedelji smanjila s početne geometrijske srednje vrednosti od 306 (n=16) na 48 (n=15) ćelija/mikrolitar nakon primene doze od 40mg (za telesnu masu < 40kg) odnosno sa 331 na 44 ćelija/mikrolitar (n=10) nakon primene doze od 100mg (za telesnu masu ≥ 40kg), što predstavlja smanjenje za 85% odnosno 87% u odnosu na početnu vrednost.

Ovakav opseg smanjenja kod odraslih, adolescenata i dece primećen je unutar 4 nedelje terapije.

#### Imunogenost

U skladu s potencijalnim imunogenim osobinama proteinskih i peptidnih lekova, nakon primene terapije kod pacijenata može doći do razvoja antitela na mepolizumab. U placebo kontrolisanim ispitivanjima, 15/260 (6%) odraslih osoba i adolescenata kojima je supkutano primenjena doza od 100mg je imalo merljive vrednosti antitela na mepolizumab nakon primene najmanje jedne doze mepolizumaba.

Profil imunogenosti mepolizumaba kod pacijenata s teškom eozinofilnom astmom (n=998) koji su lečeni sa medijanom trajanja terapije od 2,8 godina (raspon od 4 nedelje do 4,5 godine) u otvorenim produženim ispitivanjima bio je sličan onom primećenom u placebo kontrolisanim ispitivanjima.

Kod dece uzrasta od 6 do 11 godina s teškom eozinofilnom astmom nakon supkutane primene doze od 40mg (za telesnu masu < 40kg) ili 100mg (za telesnu masu ≥ 40kg), merljive vrednosti antitela na mepolizumab je

imalo 2/35 (6%) pacijenata nakon primene najmanje jedne doze mepolizumaba u toku inicijalne, kratkotrajne faze ispitivanja. Nijedno dete nije imalo merljive vrednosti antitela na mepolizumab tokom dugotrajne faze ispitivanja.

Neutrališuća antitela otkrivena su kod jednog odraslog ispitanika. Antitela na mepolizumab kod većine pacijenata nisu primetno uticala na farmakokinetiku i farmakodinamiku mepolizumaba i nije bilo znakova korelacije između titra antitela i promene vrednosti eozinofila u krvi.

#### Klinička efikasnost

Efikasnost mepolizumaba u lečenju ciljne grupe pacijenata s teškom eozinofilnom astmom procenjena je u 3 randomizovana, dvostruko slepa klinička ispitivanja s paralelnim grupama, u trajanju od 24-52 nedelje, kod ispitanika starosti 12 godina i starijih. Ovi pacijenti su ili i dalje ostali nekontrolisani (najmanje dve teške egzacerbacije u prethodnih 12 meseci) uz primenu svoje postojeće standardne terapije, koja je uključivala najmanje visoke doze inhalacionih kortikosteroida uz primenu dodatne(ih) terapije(a) održavanja ili su bili zavisni od sistemskih kortikosteroida. Dodatne terapije održavanja uključivale su dugodelujuće agoniste beta<sub>2</sub> adrenergičkih receptora (engl. *long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists*, LABA), modifikatore leukotriena, dugodelujuće antagonist muskarinskih receptora (engl. *long-acting muscarinic antagonist*, LAMA), teofilin i oralne kortikosteroide.

U dva ispitivanja egzacerbacija, MEA112997 i MEA115588, bilo je uključeno ukupno 1192 pacijenta, 60% njih ženskog pola, srednje životne dobi od 49 godina (raspon 12-82). Udeo pacijenata na terapiji održavanja oralnim kortikosteroidima bio je 31%, odnosno 24%. Pacijenti su u anamnezi morali imati dve ili više teških egzacerbacija astme koje su zahtevale primenu oralnih ili sistemskih kortikosteroida u prethodnih 12 meseci i smanjenu plućnu funkciju na početku ispitivanja (FEV<sub>1</sub> pre primene bronhodilatatora <80% kod odraslih osoba i <90% kod adolescenata). Srednja vrednost broja egzacerbacija u prethodnih godinu dana iznosila je 3,6, dok je srednja vrednost predviđenog FEV<sub>1</sub> pre primene bronhodilatatora iznosila 60%. Pacijenti su tokom ispitivanja nastavili sa primenom svojih dotadašnjih lekova za astmu.

U ispitivanju smanjenja primene oralnih kortikosteroida, MEA115575, bilo je uključeno ukupno 135 pacijenata (55% njih ženskog pola, srednje životne dobi od 50 godina) koji su svakodnevno lečeni oralnim kortikosteroidima (5-35mg na dan) i visokim dozama inhalacionih kortikosteroida, uz primenu dodatnog leka za terapiju održavanja.

#### Ispitivanje efikasnosti u rasponu doza MEA112997 (DREAM)

U ispitivanju MEA112997, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom, multicentričnom ispitivanju sa paralelnim grupama u trajanju od 52 nedelje sprovedenom kod 616 pacijenata s teškom eozinofilnom astmom, mepolizumab je u poređenju s placebo značajno smanjio klinički značajne egzacerbacije astme (definisane kao pogoršanje astme koje je zahtevalo primenu oralnih/sistemskih kortikosteroida i/ili hospitalizaciju i/ili posete hitnoj medicinskoj službi) kada se intravenski primenjivao u dozi od 75 mg, 250 mg ili 750 mg (videti Tabelu 1).

**Tabela 1: Učestalost klinički značajnih egzacerbacija u 52. nedelji u populaciji planiranoj za primenu terapije (engl. *intent to treat*, ITT)**

	Mepolizumab primenjen intravenski			Placebo n=155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
Stopa egzacerbacije/godina	1,24	1,46	1,15	2,40
Procenat smanjenja	48%	39%	52%	
Odnos stopa (95% CI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	

p-vrednost	<0,001	<0,001	<0,001	-
------------	--------	--------	--------	---

### Ispitivanje smanjenja egzacerbacija MEA115588 (MENSA)

Ispitivanje MEA115588 je bilo randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano, multicentrično ispitivanje s paralelnim grupama koje je procenjivalo efikasnost i bezbednost mepolizumaba kao dodatne terapije kod 576 pacijenata s teškom eozinofilnom astmom, definisanom kao vrednost eozinofila u perifernoj krvi od 150 ćelija/mikrolitar ili više na početku primene terapije ili 300 ćelija/mikrolitar ili više unutar poslednjih 12 meseci.

Pacijenti su primali mepolizumab u dozi od 100mg supkutano, mepolizumab u dozi od 75mg intravenski ili placebo jednom na svake 4 nedelje tokom 32 nedelje. Primarni parametar praćenja bila je učestalost klinički značajnih egzacerbacija astme i smanjenja u obe grupe lečene mepolizumabom bila su statistički značajna u poređenju sa placebom ( $p < 0,001$ ). Tabela 2 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih parametara praćenja za pacijente koji su primali mepolizumab supkutano ili placebo.

**Tabela 2: Rezultati primarnih i sekundarnih parametara praćenja u 32. nedelji u populaciji planiranoj za primenu terapije (ITT) (MEA115588)**

	Mepolizumab 100mg (supkutano) N=194	Placebo N=191
<b>Primarni parametar praćenja</b>		
<b>Učestalost klinički značajnih egzacerbacija</b>		
Stopa egzacerbacija po godini	0,83	1,74
Procenat smanjenja	53%	-
Odnos stopa (95% CI)	0,47 (0,35; 0,64)	-
p-vrednost	<0,001	
<b>Sekundarni parametri praćenja</b>		
<b>Učestalost egzacerbacija koje su zahtevale hospitalizaciju/posete hitnoj medicinskoj službi</b>		
Stopa egzacerbacija po godini	0,08	0,20
Procenat smanjenja	61%	-
Odnos stopa (95% CI)	0,39 (0,18; 0,83)	-
p-vrednost	0,015	
<b>Učestalost egzacerbacija koje su zahtevale hospitalizaciju</b>		
Stopa egzacerbacija po godini	0,03	0,10
Procenat smanjenja	69%	-
Odnos stopa (95% CI)	0,31 (0,11; 0,91)	-
p-vrednost	0,034	
<b>FEV<sub>1</sub> pre primene bronhodilatatora (mL) u 32. nedelji</b>		
Početna vrednost (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (SE)	183 (31)	86 (31)
Razlika (mepolizumab u odnosu na placebo)	98	
95% CI	(11; 184)	
p-vrednost	0,028	
<b>Upitnik <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) u 32. nedelji</b>		



Početna vrednost (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Razlika (mepolizumab u odnosu na placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2, -3,8)	
p-vrednost	<0.001	

### Smanjenje stope egzacerbacija u odnosu na početan broj eozinofila u krvi

Tabela 3 prikazuje rezultate kombinovane analize dva ispitivanja egzacerbacija (MEA112997 i MEA115588) u odnosu na početan broj eozinofila u krvi. Stopa egzacerbacija u grupi koja je primala placebo povećavala se s povećanjem početnog broja eozinofila u krvi. Stopa smanjenja uz mepolizumab bila je veća kod pacijenata s većim početnim brojem eozinofila u krvi.

**Tabela 3: Kombinovana analiza stope klinički značajnih egzacerbacija u odnosu na početni broj eozinofila u krvi kod pacijenata s teškom eozinofilnom astmom**

	Mepolizumab 75mg i.v./ 100mg s.c. N=538	Placebo N=346
<b>MEA112997+MEA115588</b>		
<b>&lt;150 ćelija/mikrolitar</b>		
n	123	66
Stopa egzacerbacija po godini	1,16	1,73
Mepolizumab u odnosu na placebo		
Odnos stopa (95% CI)	0,67 (0,46; 0,98)	---
<b>150 do &lt;300 ćelija/mikrolitar</b>		
n	139	86
Stopa egzacerbacija po godini	1,01	1,41
Mepolizumab u odnosu na placebo		
Odnos stopa (95% CI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
<b>300 do &lt;500 ćelija/mikrolitar</b>		
n	109	76
Stopa egzacerbacija po godini	1,02	1,64
Mepolizumab u odnosu na placebo		
Odnos stopa (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
<b>≥500 ćelija/mikrolitar</b>		
n	162	116
Stopa egzacerbacija po godini	0,67	2,49
Mepolizumab u odnosu na placebo		
Odnos stopa (95% CI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

### Ispitivanje smanjenja primene oralnih kortikosteroida MEA115575 (SIRIUS)

Ispitivanje MEA115575 procenjivalo je uticaj mepolizumaba u dozi od 100 mg, primenjenog supkutano, na smanjenje potrebe za primenom oralnih kortikosteroida u terapiji održavanja uz istovremeno održavanje kontrole astme kod ispitanika sa teškom eozinofilnom astmom. Pacijenti su imali početni broj eozinofila u krvi  $\geq 150$  ćelija/mikrolitar ili broj eozinofila u krvi  $\geq 300$  ćelija/mikrolitar unutar perioda od 12 meseci pre skrininga. Pacijenti su primali mepolizumab ili placebo jednom na svake 4 nedelje tokom perioda primene terapije. Tokom ispitivanja, pacijenti su nastavili sa primenom svojih dotadašnjih lekova za astmu, osim što im je doza oralnih kortikosteroida smanjivana svake 4 nedelje tokom faze smanjenja primene oralnih kortikosteroida (4.- 20. nedelja) sve dok je bila održana kontrola astme.

Ukupno je bilo uključeno 135 pacijenata: srednja životna dob bila je 50 godina, 55% ih je bilo ženskog pola, a 48% ih je primalo terapiju oralnim kortikosteroidima najmanje 5 godina. Srednja vrednost početne doze ekvivalentne prednizonu iznosila je približno 13mg na dan.

Primarni parameter praćenja bio je procenat smanjenja dnevne doze oralnih kortikosteroida (20. – 24. nedelja) uz istovremeno održavanje kontrole astme, prema definisanim kategorijama smanjenja doze (videti Tabelu 4). Unapred određene kategorije uključivale su procenat smanjenja u rasponu od 90 – 100% do bez smanjenja doze prednizona od završetka faze optimizacije. Poređenje između mepolizumaba i placeba bilo je statistički značajno (p=0,008).

**Tabela 4: Rezultati primarnih i sekundarnih parametara praćenja u ispitivanju MEA115575**

	ITT populacija	
	Mepolizumab 100mg (supkutano) N=69	Placebo N=66
<b>Primarni parameter praćenja</b>		
<b>Procenat smanjenja oralnih kortikosteroida u odnosu na početnu vrednost (20. – 24. nedelja)</b>		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Bez smanjenja oralnih kortikosteroida/ nedostatak kontrole astme / prestanak primene terapije	25 (36%)	37 (56%)
Odnos šansi (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-vrednost	0,008	
<b>Sekundarni parametri praćenja (20. – 24. nedelja)</b>		
Smanjenje dnevne doze oralnih kortikosteroida na 0 mg/dan	10 (14%)	5 (8%)
Odnos šansi (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-vrednost	0,414	
Smanjenje dnevne doze oralnih kortikosteroida na ≤5mg/dan	37 (54%)	21 (32%)
Odnos šansi (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-vrednost	0,025	
Medijana % smanjenja dnevne doze oralnih kortikosteroida u odnosu na početnu vrednost (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medijana razlike (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-vrednost	0,007	

Otvoreni produžeci ispitivanja kod teške eozinofilne astme MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) i 201312 (COSMEX)

Dugoročni profil efikasnosti leka Nucala kod pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom (n=998) koji su lečeni sa medijanom trajanja terapije od 2,8 godina (raspon od 4 nedelje do 4,5 godine) u otvorenim produžecima ispitivanja MEA115666, MEA115661 i 201312 bio je uglavnom konzistentan s profilom iz 3 placebo kontrolisana ispitivanja.

## Pedijatrijska populacija

### *Teška eozinofilna astma*

U ispitivanju MEA115588 i u dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju, 200862 uključeno je 34 adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina). Od ovih 34 ispitanika: 12 je primalo placebo, 9 je primalo mepolizumab u dozi od 75mg intravenski, a 13 mepolizumab u dozi od 100mg supkutano. U kombinovanoj analizi ovih ispitivanja, uočeno je smanjenje klinički značajnih egzacerbacija za 40% kod adolescenata koji su primali mepolizumab u poređenju sa onima koji su primali placebo (odnos stopa: 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nakon supkutane primene kod pacijenata sa astmom, farmakokinetika mepolizumaba je približno proporcionalna dozi u rasponu doza od 12,5mg do 250mg.

### Resorpcija

Nakon supkutane primene kod zdravih ispitanika ili pacijenata s astmom, mepolizumab se sporo resorbovao, sa medijanom vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi ( $T_{max}$ ) u rasponu od 4 do 8 dana.

Nakon supkutane primene jedne doze u abdomen, butinu ili ruku kod zdravih ispitanika, apsolutna bioraspoloživost mepolizumaba iznosila je 64%, 71% odnosno 75%. Kod pacijenata sa astmom, apsolutna bioraspoloživost mepolizumaba primenjenog supkutano u ruku kretala se između 74% i 80%.

Nakon ponovljenih supkutanih primena na svake 4 nedelje, zabeležena je približno dvostruka kumulacija u stanju ravnoteže.

### Distribucija

Nakon intravenske primene jedne doze kod pacijenata sa astmom, mepolizumab se distribuira uz srednju vrednost volumena distribucije od 55 do 85mL/kg.

### Biotransformacija

Mepolizumab je humanizovano IgG1 monoklonsko antitelo koje se razgrađuje delovanjem proteolitičkih enzima koji su rasprostranjeni po celom telu, a ne samo u tkivu jetre.

### Eliminacija

Nakon intravenske primene jedne doze kod pacijenata sa astmom, srednja vrednost sistemskog klirensa (CL) kretala se u rasponu od 1,9 do 3,3mL/kg na dan sa srednjom vrednošću terminalnog poluvremena eliminacije od približno 20 dana. Nakon supkutane primene mepolizumaba, srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ) kretala se između 16 i 22 dana. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, procenjeni sistemski klirens mepolizumaba iznosio je 3,1mL/kg na dan.

## Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primeni u pedijatrijskoj populaciji (59 ispitanika s eozinofilnim ezofagitisom, 55 ispitanika sa teškom eozinofilnom astmom). Farmakokinetika intravenski primenjenog mepolizumaba procenjivana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u ispitivanju na pedijatrijskoj populaciji sprovedenom kod ispitanika uzrasta od 2 do 17 godina sa eozinofilnim ezofagitisom. Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji mogla se u velikoj meri predvideti na osnovu podataka za populaciju odraslih ispitanika, uzevši u obzir telesnu masu. Farmakokinetika mepolizumaba kod adolescenata s teškom eozinofilnom astmom uključenih u ispitivanja faze 3 bila je u skladu s onom kod odraslih (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji nakon supkutane primene kod ispitanika sa teškom eozinofilnom astmom uzrasta od 6 do 11 godina je ispitivana u otvorenom, nekontrolisanom ispitivanju u trajanju od 12 nedelja. Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji je u velikoj meri bila u skladu sa farmakokinetikom kod odraslih i adolescenata, kada su se u obzir uzele telesna masa i bioraspoloživost. Čini se da je apsolutna bioraspoloživost nakon supkutane primene potpuna u poređenju sa bioraspoloživošću od 76% koja je uočena kod odraslih i adolescenata. Izloženost nakon supkutane primene doze od 40mg (za telesnu masu < 40kg) odnosno 100mg (za telesnu masu ≥ 40kg) iznosila je 1,32 odnosno 1,97 puta veća od one uočene kod odraslih nakon primene doze od 100mg.

Ispitivanje režima doziranja, supkutane primene 40mg na svake 4 nedelje, kod dece uzrasta od 6 do 11 godina i telesne mase u širokom rasponu od 15 do 70kg, sprovedenog farmakokinetičkim modelovanjem i simulacijom, predviđa da će se izloženost leku primenom navedenog režima doziranja zadržati u proseku unutar 38% izloženosti kod odraslih prilikom primene doze od 100mg. Navedeni režim doziranja smatra se prihvatljivim zbog širokog terapijskog indeksa mepolizumaba.

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti (≥ 65 godina)*

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primeni leka kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) iz svih kliničkih ispitivanja (N=90). Međutim, populaciona farmakokinetička analiza nije pokazala uticaj godina na farmakokinetiku mepolizumaba kod pacijenata životne dobi od 12 do 82 godine.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu sprovedena formalna ispitivanja koja bi ispitala efekat oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku mepolizumaba. Na osnovu populacionih farmakokinetičkih analiza, nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s klirensom kreatinina od 50 – 80mL/min. Postoje ograničeni podaci o primeni kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 50mL/min.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu sprovedena formalna ispitivanja koja bi ispitala efekat oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku mepolizumaba. Uzimajući u obzir da se mepolizumab razgrađuje posredstvom proteolitičkih enzima rasprostranjenih po celom telu, a ne samo u tkivu jetre, promene u funkciji jetre verovatno neće imati uticaj na eliminaciju mepolizumaba.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

S obzirom na to da je mepolizumab monoklonsko antitelo, ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti nisu sprovedena.

#### Toksikološka i/ili farmakološka ispitivanja na životinjama

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza na majmunima ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Intravenska i supkutana primena kod majmuna bila je povezana sa smanjenjem broja eozinofila u perifernoj krvi i plućima, bez toksikoloških nalaza.

Smatra se da su eozinofili povezani sa odgovorima imunskog sistema na neke parazitarne infekcije. Ispitivanja sprovedena na miševima kojima su primenjivana anti-IL-5 antitela ili koji su imali genetski nedostatak IL-5 ili eozinofila nisu pokazala smanjenu sposobnost suzbijanja parazitarne infekcije. Nije poznat značaj ovih nalaza kod ljudi.

#### Plodnost

Nije primećen poremećaj plodnosti u okviru ispitivanja plodnosti i opšte reproduktivne toksičnosti kod miševa, sprovedenom sa analognim antitelom koje inhibira IL-5 kod miševa. Ovo ispitivanje nije obuhvatilo procenu okota ni funkcionalnu procenu mladunčadi.

### Trudnoća

Kod majmuna, mepolizumab nije imao uticaj na graviditet ženki, kao ni na embriofetalni i postnatalni razvoj (uključujući imunsku funkciju) mladunčadi. Nisu sprovedena ispitivanja unutrašnjih i skeletnih malformacija.

Podaci prikupljeni kod *cynomolgus* majmuna pokazuju da mepolizumab prolazi kroz placentu. Koncentracije mepolizumaba bile su oko 1,2 – 2,4 puta veće kod mladunaca nego kod majki tokom nekoliko meseci nakon okota i nisu uticale na imuni sistem mladunaca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Saharoza

Dinatrijum-fostat, heptahidrat

Polisorbat 80

Hlorovodonična kiselina

Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Lek Nucala ne sme se mešati sa ostalim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

4 godine

### Nakon rekonstitucije

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora pokazana je u okviru 8 sati ukoliko se lek čuva na temperaturi do 30° C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ako rekonstitucija nije izvedena u kontrolisanim i potvrđeno aseptičnim uslovima, rekonstituisani lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme skladištenja i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika/administratora.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25° C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne zamrzavati.

Za informacije o uslovima čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je prozirna, bezbojna, staklena bočica (staklo tip I), zapremine 10 mL, s brombutil gumenim čepom i sivim aluminijumskim zaštitnim zatvaračem sa plastičnim „flip-off“ poklopcem, koja sadrži 100 mg praška za rastvor za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica, staklena i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Rekonstitucija praška za injekciju se mora sprovesti u aseptičnim uslovima.

### Uputstvo za rekonstituciju

1. **Sadržaj bočice rekonstituišite sa 1,2mL sterilne vode za injekciju;** preporučuje se korišćenje šprica zapremine 2 do 3mL i igle debljine 21G (gauge). Sterilnu vodu za injekcije treba ubrizgati u bočicu vertikalno, na sredinu liofiliziranog praška za rastvor za injekciju. Tokom rekonstitucije, bočicu držite na sobnoj temperaturi, lagano je okrećite kružnim pokretima u trajanju od 10 sekundi u razmacima od 15 sekundi dok se prašak ne rastvori.

*Napomena: Rekonstituisani rastvor **ne smete mućkati** u toku pripreme rastvora s obzirom da to može dovesti do stvaranja pene ili taloženja leka. Rekonstitucija se obično završava u roku od 5 minuta nakon dodavanja vode za injekcije, ali u pojedinim situacijama može trajati i duže.*

2. Ukoliko se za rekonstituciju leka Nucala koristi uređaj za mehaničku rekonstituciju (centrifuga), rekonstitucija se može postići pri brzini od 450 okretaja u minuti (rpm) tokom najviše 10 minuta. Alternativno, rekonstitucija pri brzini od 1000 rpm tokom najviše 5 minuta je prihvatljiva.
3. Nakon rekonstitucije, potrebno je vizuelno ispitati rekonstituisani rastvor kako bi se potvrdilo odsustvo stranih čestica i dobio bistar rastvor. Rekonstituisani rastvor treba da bude bistar do opalescentan, bezbojan do svetlo žut ili svetlo braon, bez mehaničkih onečišćenja. Prisustvo malih mehurića vazduha je očekivano i prihvatljivo. Ukoliko su u rekonstituisanom rastvoru prisutna mehanička onečišćenja prisutna ili je rastvor zamućen, ne smete primenjivati lek.
4. Ukoliko se ne primeni odmah, rekonstituisani rastvor je potrebno:
  - čuvati zaštićeno od svetlosti
  - čuvati na temperaturi do 30° C; ne zamrzavati
  - odložiti u skladu sa važećim propisima ukoliko se ne primeni u roku od 8 sati nakon rekonstitucije

### Uputstva za primenu doze od 100mg

1. Za supkutanu primenu se preporučuje upotreba polipropilenskog šprica zapremine 1mL sa iglom za jednokratnu upotrebu debljine 21G do 27G x 13mm.
2. Neposredno pre primene leka, izvucite jedan mililitar rekonstituisanog rastvora leka Nucala. Nemojte mućkati rekonstituisani rastvor s obzirom da to može dovesti do stvaranja pene ili taloženja leka.
3. Jedan mililitar rastvora za injekciju (odgovara 100mg mepolizumaba) primeniti supkutano u nadlakticu, butinu ili abdomen.

### Uputstva za primenu doze od 40mg

1. Za supkutanu primenu se preporučuje upotreba polipropilenskog šprica zapremine 1mL sa iglom za jednokratnu upotrebu debljine 21G do 27G x 13mm.
2. Neposredno pre primene leka, izvucite 0,4mL rekonstituisanog rastvora leka Nucala. Nemojte mućkati rekonstituisani rastvor s obzirom da to može dovesti do stvaranja pene ili taloženja leka. Odložiti preostalu količinu rekonstituisanog rastvora u skladu sa važećim propisima
3. 0,4mL rastvora za injekciju (odgovara 40mg mepolizumaba) primeniti supkutano u nadlakticu, butinu ili abdomen.

### Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Omladinskih brigada 88, Beograd

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-02184-19-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U**

23.12.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2019.