

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
03.01.2018 № 12  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/16522/01/01

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
11.09.2023 № 1605

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**НУКАЛА**  
(NUCALA)

**Склад:**

діюча речовина: меполізумаб;

1 флакон містить меполізумабу 100 мг (100 мг/мл після відновлення);

допоміжні речовини: сахароза; натрію гідрофосфат, гелтагідрат; полісорбат 80; кислота хлористоводнева.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'екцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** однорідний ліофілізований порошок білого кольору у вигляді брикету. Після розчинення утворюється прозорий або опалесцентний безбарвний розчин або розчин блідо-жовтого або блідо-коричневого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів.

Код ATX R03D X09.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

**Механізм дії**

Меполізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло (IgG1, каппа), дія якого спрямована на інтерлейкін-5 (IL-5) людини з високою афінністю та специфічністю. IL-5 – це основний цитокін, відповідальний за ріст та диференціацію, накопичення, активацію та виживання еозинофілів. Меполізумаб пригнічує біологічну активність IL-5 з наномолярною активністю шляхом блокування зв'язування IL-5 із альфа-ланцюгом рецепторного комплексу IL-5, який експресується на поверхні клітин еозинофілів, тим самим пригнічуючи передачу сигналу IL-5 та зменшуєчи утворення і виживання еозинофілів.

**Фармакодинамічні ефекти**

Після підшкірного введення дози меполізумабу 100 мг кожні 4 тижні протягом 32 тижнів рівень еозинофілів у крові знижувався з 290 (геометричне середнє значення на початку лікування) до 40 клітин/мкл на 32 тиждень (N = 182), що є зниженням на 84 % порівняно з плацебо. Такий ступень зниження спостерігався протягом 4 тижнів лікування.

**Імуногенність**

З огляду на потенційно імуногенні властивості лікарських засобів на основі білків та пептидів, у пацієнтів можуть утворюватися антитіла до меполізумабу в результаті лікування. Під час

плацебо-контрольованих випробувань у 15 з 260 (6 %) учасників, які одержували 100 мг препаруту підшкірно, утворювалися антитіла до меполізумабу після одержання принаймні однієї його дози. Нейтралізуючі антитіла були виявлені у одного учасника. Антитіла до меполізумабу не виявляли значного впливу на фармакокінетику та фармакодинаміку меполізумабу у більшості пацієнтів; кореляція між титрами антитіл та змінами рівня еозинофілів у крові також була відсутня.

#### ***Фармакокінетика.***

Після підшкірного введення пацієнтам з астмою меполізумаб характеризувався приблизно пропорційно залежним від дози фармакокінетичним профілем у діапазоні доз від 12,5 мг до 250 мг.

#### ***Абсорбція.***

Після підшкірного введення здоровим добровольцям або пацієнтам з астмою меполізумаб всмоктувався повільно: середній час до досягнення максимальної концентрації у плазмі ( $T_{max}$ ) варіювався від 4 до 8 днів.

Після одноразового підшкірного введення у живіт, стегно або плече, абсолютна біодоступність меполізумабу у здорових добровольців складала 64 %, 71 % та 75 % відповідно. У пацієнтів з астмою абсолютна біодоступність меполізумабу, підшкірно введеного у руку, варіювалася у діапазоні 74–80 %. Після багатократного підшкірного введення кожні 4 тижні спостерігається приблизно двократне підвищення накопичення у рівноважному стані.

#### ***Розподіл.***

Після одноразового внутрішньовенного введення пацієнтам з астмою середній об'єм розподілу меполізумабу в організмі становить від 55 до 85 мл/кг.

#### ***Біотрансформація.***

Меполізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло IgG1, що розщеплюється протеолітичними ферментами, які широко розподіляються в організмі, не обмежуючись тканиною печінки.

#### ***Виведення.***

Після одноразового внутрішньовенного введення пацієнтам з астмою середній системний кліренс (CL) варіювався від 1,9 до 3,3 мл/добу/кг, а середній кінцевий період напіввиведення дорівнював приблизно 20 діб. Після підшкірного введення меполізумабу середній кінцевий період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) варіював у межах 16–22 діб. Фармакокінетичний аналіз популяції визначив, що системний кліренс меполізумабу становить 3,1 мл/добу/кг.

#### ***Діти***

Наявні фармакокінетичні дані для дитячої популяції є обмеженими (59 пацієнтів з еозинофільним езофагітом, 19 пацієнтів з тяжкою астмою). Фармакокінетику внутрішньовенно введеного меполізумабу оцінювали шляхом популяційного аналізу фармакокінетики у дослідженні за участю дітей віком 2–17 років з еозинофільним езофагітом. Фармакокінетика у дітей значно не відрізнялася від дорослих з урахуванням маси тіла. Фармакокінетика меполізумабу у підлітків з тяжкою еозинофільною астмою, включених у дослідження фази 3, співпадала із фармакокінетикою у дорослих (див. розділ «Способ застосування та дози»).

#### **Особливі групи пацієнтів**

##### ***Пацієнти літнього віку (> 65 років).***

За результатами усіх клінічних досліджень ( $N = 90$ ) були зібрані обмежені фармакокінетичні дані для пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років). Однак, популяційний аналіз фармакокінетики не виявив свідчень впливу віку на фармакокінетику меполізумабу у віковому діапазоні від 12 до 82 років.

##### ***Порушення функції нирок.***

Формальні дослідження впливу порушення функції нирок на фармакокінетику меполізумабу не проводились. За даними популяційних аналізів фармакокінетики пацієнти з кліренсом креатиніну 50–80 мл/хв не потребують корекції доз. Дані щодо пацієнтів з кліренсом креатиніну

<50 мл/хв обмежені.

#### *Порушення функції печінки.*

Формальний дослідження впливу порушення функції печінки на фармакокінетику меполізумабу не проводилися. Оскільки меполізумаб розщеплюється широко розподіленими в організмі протеолітичними ферментами, місцезнаходження яких не обмежується тканиною печінки, малоймовірно, щоб зміни функції печінки мали будь-який вплив на виведення меполізумабу.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Препарат Нукала<sup>TM</sup> призначений як допоміжний засіб для лікування тяжкої еозинофільної астми, яка важко піддається лікуванню, у дорослих пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

##### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

**Особливі заходи безпеки.** Препарат Нукала<sup>TM</sup> не містить консервантів, тому розведення має здійснюватися в асептичних умовах.

З мікробіологічної точки зору, якщо метод розчинення не виключає ризику мікробної контамінації, препарат має бути використаний негайно. Якщо цієї вимоги не дотримано, відповідальність за термін та умови зберігання у процесі застосування несе користувач.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії не проводилися.

Ферменти системи цитохрому Р450, ефлюксні насоси та механізми зв'язування з білками не задіяні у кліренсі меполізумабу. Показано, що підвищенні рівні прозапальних цитокінів (наприклад IL-6) за рахунок взаємодії з їх відповідними рецепторами на гепатоцитах пригнічують утворення ферментів CYP450 та переносників лікарських засобів; проте підвищення рівнів системних прозапальних маркерів у пацієнтів з тяжкою астмою є мінімальним і свідчення на користь експресії інтерлейкінових (IL-5) рецепторів альфа на гепатоцитах відсутні. Тому ймовірність лікарських взаємодій з меполізумабом вважається низькою.

#### ***Особливості застосування.***

Препарат Нукала<sup>TM</sup> не слід використовувати для лікування загострень астми.

У процесі лікування можуть виникати небажані явища, пов'язані з астмою, або загострення астми. Пацієнтів необхідно проінструктувати про необхідність звертатися до лікаря за консультацією у разі, якщо астма залишається неконтрольованою або стан погіршується після початку лікування.

Не рекомендується раптово припиняти застосування кортикостероїдів після початку лікування препаратом Нукала<sup>TM</sup>. Зменшувати дозу кортикостероїдів, якщо це потрібно, слід поступово та під наглядом лікаря.

#### **Гіперчутливість та реакції, пов'язані з процедурою введення**

Після застосування препаратору Нукала<sup>TM</sup> спостерігалися гострі та відстрочені системні реакції, у тому числі реакції гіперчутливості (наприклад крапив'янка, ангіоневротичний набряк, шкірний висип, бронхоспазм, гіпотензія). Ці реакції, як правило, виникають через декілька годин після введення, але іноді їх початок є відстроченим (зазвичай на декілька днів). Ці реакції можуть виникнути вперше навіть після довгострокового лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

#### **Паразитарні інфекції**

Еозинофіли можуть брати участь у імунологічній реакції на деякі глистні інфекції. Пацієнти з наявністю глистних інфекцій мають пройти лікування перед тим, як розпочинати застосування препаратору. Якщо пацієнти інфікуються під час лікування препаратором Нукала<sup>TM</sup> та не реагують

на лікування засобами проти глистів, слід зважити доцільність тимчасового припинення терапії препаратором Нукала<sup>TM</sup>.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Існує обмежена кількість даних (менш ніж 300 результатів вагітності) застосування меполізумабу вагітним жінкам.

Меполізумаб проникає крізь плацентарний бар'єр у мавп. Дослідження на тваринах не свідчать на користь репродуктивної токсичності препарату. Здатність препарату завдавати шкоди плоду людини невідома.

З метою профілактики бажано уникати застосування препаратору Нукала<sup>TM</sup> під час вагітності. Доцільність введення препаратору Нукала<sup>TM</sup> вагітним жінкам слід розглядати лише тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю. Дані стосовно проникнення меполізумабу у грудне молоко людини відсутні. Проте меполізумаб проникав у молоко яванських макак у концентраціях, які становили менш ніж 0,5 % тих, які виявлялися у плазмі.

Слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення терапії препаратором Нукала<sup>TM</sup> з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі терапії для жінки.

Фертильність. Відсутні дані про вплив препаратору на репродуктивну функцію людини. Дослідження на тваринах не виявили небажаного впливу лікування анти-IL5 препаратами на репродуктивну функцію.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб Нукала<sup>TM</sup> не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та пряцювати з іншими механізмами.

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат Нукала<sup>TM</sup> повинен призначати лікар, який має досвід у діагностики та лікування тяжкої еозинофільної астми, яка важко піддається лікуванню.

**Дози**

**Дорослі**

Рекомендована доза меполізумабу – 100 мг, яку вводять підшкірно один раз на 4 тижні.

Препарат Нукала<sup>TM</sup> призначений для довгострокового лікування. Потребу у продовженні лікування слід переглядати принаймні щороку і визначати згідно з оцінкою лікарем тяжкості хвороби та рівня контролю загострень.

**Особливі групи пацієнтів**

**Пацієнти літнього віку**

Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

**Пацієнти з порушенням функцій нирок та печінки**

Пацієнтам з порушенням функцій нирок та печінки корекція дози не потрібна.

**Діти**

Безпека та ефективність застосування препаратору Нукала<sup>TM</sup> дітям та підліткам (віком до 18 років) поки не встановлені. На сьогодні наявні дуже обмежені дані щодо дітей віком від 12 до 18 років (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»), тому препарат не може бути рекомендований для застосування цій віковій групі.

**Спосіб застосування**

Препарат Нукала<sup>TM</sup> призначений лише для підшкірного введення і має вводитися медичним працівником. Його можна вводити у плече, стегно або живіт.

Перед введенням порошок необхідно розчинити, а одержаний розчин – використати негайно.

**Інструкції з розведення**

1. Розчиніть вміст флакона у 1,2 мл стерильної води для ін'екцій, бажано використовуючи шприц на 2–3 мл та голку калібр 21G. Струмінь стерильної води має бути спрямований вертикально, у центр ліофілізату. Під час розчинення дайте вмісту флакона відстоятися при кімнатній температурі, обережно обертаючи флакон протягом 10 секунд круговими рухами з 15-секундними інтервалами до розчинення порошку.  
*Примітка: Відновлений розчин не можна струшувати під час процедури розчинення, оскільки це може привести до утворення піни або випадіння осаду. Препарат, як правило, повністю розчиняється впродовж 5 хвилин після додавання стерильної води, але іноді для цього може бути потрібно більше часу.*
2. Якщо для розчинення препарату Нукала<sup>TM</sup> використовується механічний прилад для розчинення, розчинення може бути здійснене шляхом обертання із швидкістю 450 об./хв протягом періоду не більш ніж 10 хвилин. Згідно з альтернативним варіантом, прийнятним є обертання зі швидкістю 1000 об./хв протягом не більш ніж 5 хвилин.
3. Після розчинення і перед застосуванням слід візуально перевірити препарат Нукала<sup>TM</sup> на наявність механічних включень та на прозорість. Розчин має бути прозорим або опалесцентним, безбарвним або блідо-жовтим чи блідо-коричневим та не повинен містити видимих частинок. Проте наявність невеликих бульбашок повітря очікується та вважається прийнятною. Якщо у розчині наявні механічні включення або він виглядає непрозорим чи молочно-білим, його слід утилізувати.
4. Приготовлений розчин, якщо він не використовується негайно, необхідно:
  - Захищати від впливу сонячного світла.
  - Зберігати при температурі нижче 30 °C, не заморожувати.
  - Утилізувати, якщо його не використано протягом 8 годин з моменту розчинення.

#### Інструкції із введення препарату

1. Для підшкірного введення бажано використовувати поліпропіленовий шприц місткістю 1 мл із одноразовою голкою калібром 21G – 27G і довжиною 0,5 дюймів (13 мм).
2. Безпосередньо перед введенням відбирають 1 мл розчиненого препарату Нукала<sup>TM</sup>. Під час цієї процедури не слід струшувати приготовлений розчин, оскільки це може привести до утворення піни або випадіння осаду.
3. Здійснюють підшкірну ін'екцію 1 мл розчину (еквівалент 100 мг меполізумабу) у плече, стегно або живіт.

#### Утилізація

Будь-які невикористані залишки лікарського засобу або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

#### Передозування.

Клінічний досвід передозування меполізумабу відсутній.

У клінічному випробуванні пацієнтам з еозинофільною хворобою внутрішньовенно вводили окремі дози до 1500 мг меполізумабу без будь-яких проявів дозозалежної токсичності.

Спеціальне лікування при передозуванні меполізумабу відсутнє. У разі передозування пацієнт має одержувати підтримуюче лікування з відповідним контролем стану у разі необхідності.

Подальше лікування слід здійснювати залежно від клінічних показань або згідно з рекомендаціями національного центру контролю отруєнь, якщо такий існує.

#### Побічні реакції.

##### Огляд профілю безпеки

У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою, яка важко піддається лікуванню, найбільш частими небажаними реакціями під час лікування були головний біль, реакції у місці введення та біль у спині.

##### Перелік побічних реакцій

У цілому 915 учасників досліджень з тяжкою еозинофільною астмою, яка важко піддається лікуванню, одержували підшкірну або внутрішньовенну ін'екцію меполізумабу під час клінічних досліджень тривалістю від 24 до 52 тижнів. У наведеній нижче таблиці зазначено

небажані реакції, зафіковані під час двох плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів, які одержували меполізумаб у дозі 100 мг підшкірно (n = 263).

Частоту побічних реакцій визначено таким чином:

дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100 < 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1000 < 1/100$ );

рідко ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ );

дуже рідко ( $< 1/10000$ );

невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Клас системи органів	Побічні реакції	Частота
Інфекції та інвазії	Інфекції нижніх відділів дихальних шляхів Інфекції сечових шляхів Фарингіт	Часто Часто Часто
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості (системні алергічні)*	Часто
З боку нервової системи	Головний біль	Дуже часто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Закладений ніс	Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у верхній частині шлунка	Часто
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Екзема	Часто
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Біль у спині	Часто
Загальні розлади та реакції у місці введення	Реакції, пов'язані із введенням (системні неалергічні)** Місцеві реакції у ділянці введення Гіпертермія	Часто Часто Часто

\* Системні реакції, у тому числі гіперчутливість, спостерігалися із загальною частотою, порівнянною з такою при застосуванні плацебо. Приклади відповідних проявів, зазначених у звітах, та зазначення проміжку часу до появи реакції містяться у розділі «Особливості застосування».

\*\* Найбільш частими повідомленими проявами, пов'язаними, із системними неалергічними реакціями при введенні, були шкірний висип, припливи та міалгія; ці прояви спостерігалися нечасто та у <1 % осіб, які одержували підшкірні ін'єкції меполізумабу 100 мг.

#### Опис окремої небажаної реакції

##### Місцеві реакції у місці введення

У двох плацебо-контрольованих дослідженнях частота місцевих реакцій у ділянці введення у разі підшкірного застосування меполізумабу 100 мг та плацебо становила 8 % і 3 %, відповідно. Усі ці явища не були серйозними, слабкими або помірними за інтенсивністю, і більшість з них зникала протягом кількох днів. Місцеві реакції у ділянці введення виникали в основному на початку лікування і під час перших 3 ін'єкцій; відповідні звіти про наступні реакції надходили рідше. Найбільш поширеними проявами, пов'язаними з цими явищами, були біль, почевоніння, набряк, свербіж та відчуття печіння.

## Діти

Дані клінічних випробувань, наявні на сьогодні для пацієнтів-дітей, є надто обмеженими, щоб охарактеризувати профіль безпеки меполізумабу у цій популяції (див. розділ «Фармакодинаміка»). Однак очікується, що частота, тип та тяжкість небажаних реакцій у дитячій популяції мають бути такими самими, як ті, що спостерігалися у дорослих.

**Термін придатності.** 2 роки.

Термін придатності після розчинення – 8 годин.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі нижче 25 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Якщо приготований розчин не використовується негайно, його слід зберігати при температурі нижче 30 °C. Не заморожувати. Захищати від світла.

**Несумісність.** Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.** Порошок для розчину для ін'єкцій, по 100 мг у флаконах № 1 або № 3 у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А./GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А., Стада Провінсіаль Асолана 90, (район Сан-Поло) 43056 – Торріле (Парма), Італія/GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A, Strada Provinciale Asolana N.90, (loc. San Polo) – Torrile (PR), Italy.

**Дата останнього перегляду.**

