

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нукала, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1. Общее описание

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против интерлейкина-5 (ИЛ-5) человека, продуцируемое клетками яичников китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантных ДНК.

#### 2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: меполизумаб.

Каждый флакон содержит 100 мг меполизумаба. После восстановления каждый мл раствора содержит 100 мг меполизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Однородная лиофилизированная сухая масса белого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого или светло-коричневого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

##### Тяжелая бронхиальная астма

Препарат Нукала показан к применению в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей у пациентов в возрасте от 6 лет и старше.

### Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс)

Препарат Нукала показан к применению для лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс) у пациентов старше 18 лет.

### Хронический полипозный риносинусит

Препарат Нукала показан к применению в качестве дополнительной поддерживающей терапии неадекватно контролируемого интраназальными глюкокортикостероидами хронического полипозного риносинусита у пациентов в возрасте 18 лет и старше, в том числе у больных, ранее подвергшихся хирургическому лечению и/или нуждающихся в применении системных глюкокортикостероидов.

## **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Нукала должны назначать врачи, имеющие опыт диагностики и терапии тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс), хронического полипозного риносинусита.

Препарат Нукала предназначен для длительной терапии. Врач должен оценивать необходимость продолжения терапии по крайней мере ежегодно на основании степени тяжести заболевания у пациента и результатов контроля обострений.

### Режим дозирования

#### *Взрослые*

#### Тяжелая бронхиальная астма

Рекомендуемая доза составляет 100 мг меполиумаба один раз каждые 4 недели.

#### Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс)

Рекомендуемая доза составляет 300 мг меполиумаба один раз каждые 4 недели. Дозу в 300 мг необходимо ввести 3 отдельными инъекциями по 100 мг.

#### Хронический полипозный риносинусит

Рекомендуемая доза составляет 100 мг меполиумаба один раз каждые 4 недели.

### Особые группы пациентов

#### *Лица пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)*

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Нукала у детей в возрасте до 6 лет не установлены.

*Тяжелая бронхиальная астма*

Подростки в возрасте 12–18 лет

Режим дозирования для подростков от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети в возрасте 6–11 лет

Рекомендуемая доза составляет 40 мг меполизумаба один раз каждые 4 недели.

*Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс) и хронический полипозный риносинусит*

Препарат Нукала у детей и подростков в возрасте до 18 лет по данным показаниям не применяется.

Способ применения

Препарат Нукала предназначен только для подкожного введения, которое должен осуществлять медицинский работник. Препарат следует вводить в область плеча, бедра или живота (см. раздел 6.6).

Порошок необходимо восстановить перед введением, восстановленный раствор следует использовать немедленно. Инструкцию по восстановлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Если для введения дозы препарата требуется выполнение более одной инъекции, расстояние между местами введения (местами инъекции) должно быть не менее 5 см (см. раздел 6.6).

Для получения дозы 300 мг следует восстановить и ввести содержимое 3 отдельных флаконов, следуя указаниям, представленным в разделе 6.6 для введения дозы 100 мг.

Один флакон с препаратом Нукала предназначен для применения у одного пациента, неиспользованный остаток восстановленного раствора препарата подлежит уничтожению.

#### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к меполизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Препарат Нукала не следует применять для лечения обострения бронхиальной астмы.

Во время терапии препаратом Нукала могут развиваться связанные с течением бронхиальной астмы нежелательные явления или обострения. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если после начала терапии препаратом Нукала симптомы бронхиальной астмы остаются неконтролируемыми или отмечено их ухудшение.

Не рекомендуется резкая отмена кортикостероидов после начала терапии препаратом Нукала. Снижение дозы кортикостероидов, при необходимости, должно быть постепенным и происходить под наблюдением врача.

Гиперчувствительность и реакции на введение препарата

После введения препарата Нукала наблюдались острые системные реакции и системные реакции замедленного типа, включая реакции гиперчувствительности (например, анафилаксия, крапивница, ангионевротический отек, сыпь, бронхоспазм, гипотензия). Эти реакции, как правило, развиваются в течение нескольких часов после введения препарата, но

в некоторых случаях они возникают с задержкой (т.е. обычно через несколько дней). Эти реакции могут возникать впервые после длительной терапии (см. раздел 4.8).

#### Паразитарные инфекции

Эозинофилы могут принимать участие в иммунном ответе на некоторые гельминтные инфекции. Пациенты с существующими гельминтными инфекциями должны получить лечение по поводу инфекции до начала терапии препаратом Нукала. В случае развития инфекции у пациентов во время применения препарата Нукала и отсутствия ответа на противогельминтную терапию, следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии препаратом Нукала.

#### Вспомогательные вещества (натрий)

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 100 мг, то есть, по сути, не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Официальные исследования по оценке взаимодействия меполизумаба с другими лекарственными препаратами не проводились.

Ферменты системы цитохрома P450, эффлюксные насосы и механизмы связывания с белком не принимают участие в клиренсе меполизумаба. Установлено, что повышенные концентрации провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6) посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами на гепатоцитах подавляют образование изоферментов CYP450 и переносчиков лекарственных препаратов, однако повышение концентрации системных провоспалительных маркеров при тяжелой рефрактерной эозинофильной астме является минимальным, и признаки экспрессии рецепторов ИЛ-5 альфа на гепатоцитах отсутствуют. Поэтому вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Данные по применению меполизумаба у беременных женщин ограничены (менее 300 исходов беременности).

Меполизумаб проникает через плацентарный барьер у обезьян. Результаты исследований на животных не указывают на наличие репродуктивной токсичности. Влияние меполизумаба на плод человека неизвестно.

В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Нукала во время беременности. Препарат Нукала следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### Лактация

Отсутствуют данные относительно выделения меполизумаба с грудным молоком у человека. Однако у яванских макаков меполизумаб выделялся в грудное молоко в концентрациях, которые составляли менее 0,5 % от концентраций, определенных в плазме крови.

Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения препарата Нукала должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и терапии для матери.

## Фертильность

Данные по влиянию на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных было продемонстрировано отсутствие неблагоприятного воздействия терапии антителами к ИЛ-5 на фертильность.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат Нукала не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

##### *Тяжелая бронхиальная астма*

В клинических исследованиях с участием пациентов с тяжелой бронхиальной астмой наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями во время терапии являлись головная боль, реакции в месте инъекции и боль в спине.

В общей сложности 915 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой получали меполизумаб подкожно или внутривенно во время трех плацебо-контролируемых клинических исследований продолжительностью 24–52 недели. Ниже представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в двух плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших меполизумаб подкожно в дозе 100 мг (N = 263). Профиль безопасности меполизумаба при применении у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (N = 998) в течение медианы времени 2,8 лет (диапазон от 4 недель до 4,5 лет) в открытом дополнительном исследовании соответствовал профилю безопасности, который наблюдался в плацебо-контролируемых исследованиях.

##### *Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс)*

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс) (300 мг меполизумаба, N=136) не выявлено побочных реакций дополнительно к побочным реакциям, зарегистрированным в клинических исследованиях у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

##### *Хронический полипозный риносинусит*

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 52 недели у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (100 мг меполизумаба, N=206, плацебо N=201) не выявлено нежелательных реакций дополнительно к нежелательным реакциям, зарегистрированным в клинических исследованиях у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ ), очень редко ( $< 1/10\,000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| Частота встречаемости                                                                 | Нежелательная реакция                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                                             |                                                                                                          |
| Часто:                                                                                | фарингит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей                                |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>                                          |                                                                                                          |
| Часто:                                                                                | реакции гиперчувствительности (системные аллергические)*                                                 |
| Редко:                                                                                | анафилаксия**                                                                                            |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                           |                                                                                                          |
| Очень часто:                                                                          | головная боль                                                                                            |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> |                                                                                                          |
| Часто:                                                                                | заложенность носа                                                                                        |
| <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>                                |                                                                                                          |
| Часто:                                                                                | боль в верхних отделах живота                                                                            |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                                   |                                                                                                          |
| Часто:                                                                                | экзема                                                                                                   |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>                  |                                                                                                          |
| Часто:                                                                                | боль в спине                                                                                             |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                                     |                                                                                                          |
| Часто:                                                                                | местные реакции в месте инъекции, пирексия, реакции на введение препарата (системные неаллергические)*** |

\* Системные реакции, в том числе реакции гиперчувствительности, регистрировали с общей частотой, сопоставимой с частотой при применении плацебо. Примеры сопутствующих проявлений и описание времени до их развития см. в разделе 4.4, подраздел «Гиперчувствительность и реакции на введение препарата».

\*\* Из спонтанных сообщений в пострегистрационном периоде.

\*\*\* Наиболее распространенными проявлениями, связанными с сообщениями о системных неаллергических реакциях на введение препарата, являлись сыпь, приливы жара и миалгия; эти проявления регистрировали нечасто и у < 1 % пациентов, получавших меполизумаб подкожно в дозе 100 мг.

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Местные реакции в месте инъекции*

В двух плацебо-контролируемых исследованиях частота развития местных реакций в месте инъекции при подкожном введении меполизумаба в дозе 100 мг и плацебо составляла 8 % и 3 % соответственно. Все эти явления были несерьезными, легкой или умеренной степени выраженности, и большинство разрешилось в течение нескольких дней. Местные реакции в месте инъекции возникали преимущественно в начале терапии и во время первых 3 инъекций, сообщения о развитии реакций при последующих инъекциях регистрировали реже. Наиболее распространенные проявления этих явлений включали боль, эритему, припухлость, зуд и ощущение жжения.

## Дети

Тридцать семь пациентов в возрасте 12–17 лет были включены в четыре плацебо-контролируемых исследования (25 получали меполизумаб внутривенно или подкожно) в течение 24–52 недель. Тридцать шесть пациентов в возрасте 6–11 лет получали меполизумаб подкожно в открытом исследовании в течение 12 недель. После 8-недельного перерыва в терапии 30 пациентов из данной группы продолжили лечение меполизумабом в течение следующих 52 недель. Профиль нежелательных явлений был сходным с профилем, наблюдаемым у взрослых. Не были выявлены дополнительные нежелательные реакции.

## Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

## **4.9. Передозировка**

В клинической практике случаи передозировки меполизумабом не зарегистрированы.

В клиническом исследовании с участием пациентов с эозинофильной астмой при внутривенном введении однократных доз до 1500 мг не наблюдалось признаков дозозависимой токсичности.

## Лечение

Отсутствует специфическое лечение передозировки меполизумабом. В случае передозировки при необходимости следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим мониторингом.

Дальнейшее лечение следует проводить по клиническим показаниям.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Код АТХ: R03DX09.

### Механизм действия

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против ИЛ-5 человека с высоким сродством и специфичностью. ИЛ-5 является основным цитокином, который отвечает за рост, дифференцировку, привлечение, активацию

и выживание эозинофилов. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 с наномолярной активностью посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов.

#### Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях отмечено стабильное снижение числа эозинофилов в крови после терапии меполизумабом. Снижение в перечисленных ниже группах пациентов, которым назначался препарат, отмечалось в течение 4 недель терапии, и сохранялось в течение всего времени терапии.

После подкожного введения препарата взрослым и детям в возрасте от 12 лет с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей (далее — тяжелая бронхиальная астма) в дозе 100 мг каждые 4 недели на протяжении 32 недель количество эозинофилов в крови снизилось со среднего геометрического исходного количества 290 до 40 клеток/мкл на 32-й неделе (N = 182) (снижение на 84 % по сравнению с плацебо). Данная величина снижения количества эозинофилов в крови сохранялась у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (N = 998), получавших препарат в течение медианы времени 2,8 лет (диапазон от 4 недель до 4,5 лет) в открытом дополнительном исследовании.

После подкожного введения препарата детям в возрасте 6–11 лет с тяжелой бронхиальной астмой в дозе 40 мг (при массе тела < 40 кг) и в дозе 100 мг (при массе тела ≥ 40 кг) каждые 4 недели в течение 52 недель количество эозинофилов в крови снизилось со среднего геометрического исходного количества 306 (N = 16) до 48 клеток/мкл (N = 15) и с 331 до 44 клеток/мкл (N = 10) соответственно (снижение на 85 % и 87 % соответственно).

Данную величину снижения наблюдали у взрослых и у детей в течение 4 недель терапии.

После подкожного введения препарата пациентам с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс) в дозе 300 мг каждые 4 недели в течение 52 недель количество эозинофилов в крови снизилось до среднего геометрического количества 38 клеток/мкл (снижение на 83 % по сравнению с плацебо).

После подкожного введения препарата пациентам с хроническим полипозным риносинуситом в дозе 100 мг каждые 4 недели на протяжении 52 недель количество эозинофилов в крови снизилось до среднего геометрического числа 60 клеток/мкл, что соответствует снижению на 83 % по сравнению с плацебо. Данная величина снижения была достигнута в течение 4 недель терапии и сохранялась на протяжении всего периода лечения.

#### Иммуногенность

В соответствии с возможными иммуногенными свойствами белковых и пептидных препаратов, у пациентов после проведения терапии могут появиться антитела к меполизумабу. В плацебо-контролируемых исследованиях у 15 из 260 (6 %) пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и у 6 из 196 (3 %) пациентов с хроническим полипозным синуситом, получавших препарат подкожно в дозе 100 мг, и у 1 из 68 (1 %) пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс), получавших 300 мг меполизумаба подкожно, были обнаружены антитела к меполизумабу после введения как минимум одной дозы меполизумаба. Профиль иммуногенности меполизумаба при применении у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (N = 998) в течение медианы времени 2,8 лет (диапазон от 4 недель до 4,5 лет) в открытом дополнительном исследовании соответствовал профилю иммуногенности, который наблюдался в плацебо-контролируемых исследованиях.

В начальной краткосрочной фазе клинического исследования у 2 из 35 (6 %) детей в возрасте 6–11 лет с тяжелой бронхиальной астмой, получавших препарат подкожно в дозе 40 мг (при массе тела < 40 кг) или в дозе 100 мг (при массе тела  $\geq$  40 кг), были обнаружены антитела к меполизумабу после введения как минимум одной дозы меполизумаба. Во время долгосрочной фазы клинического исследования ни у одного ребенка не были выявлены антитела к меполизумабу. Нейтрализующие антитела были выявлены у одного взрослого пациента с тяжелой бронхиальной астмой, получавшего меполизумаб в дозе 100 мг. Антитела к меполизумабу не оказывали значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику меполизумаба у большинства пациентов, также не было отмечено корреляции между титрами антител и изменением уровня эозинофилов в крови.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

После подкожного введения пациентам с тяжелой бронхиальной астмой меполизумаб проявлял примерно пропорциональную дозе фармакокинетику в диапазоне доз от 12,5 мг до 250 мг. Фармакокинетические свойства меполизумаба у пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс), хроническим полипозным риносинуситом были сопоставимы с фармакокинетическими свойствами меполизумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Системное воздействие после введения меполизумаба в дозе 300 мг подкожно пациентам с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс) примерно в 3 раза превышало системное воздействие после введения меполизумаба в дозе 100 мг пациентам с тяжелой бронхиальной астмой.

### Абсорбция

После подкожного введения здоровым добровольцам или пациентам с тяжелой бронхиальной астмой всасывание меполизумаба происходило медленно, с медианой времени до достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $T_{max}$ ) в диапазоне от 4 до 8 суток.

После однократного подкожного введения в область живота, бедра или плеча здоровым добровольцам абсолютная биодоступность меполизумаба составляла 64 %, 71 % и 75 % соответственно. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой абсолютная биодоступность меполизумаба при подкожном введении в область плеча составляла 74–80 %. После многократного подкожного введения каждые 4 недели наблюдалось приблизительно двукратное накопление препарата в равновесном состоянии.

### Распределение

После однократного внутривенного введения меполизумаба пациентам с тяжелой бронхиальной астмой средний объем распределения меполизумаба составлял от 55 до 85 мл/кг.

### Биотрансформация

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое расщепляется при воздействии протеолитических ферментов, широко распространенных не только в ткани печени, но и во всем организме.

### Элиминация

После однократного внутривенного введения препарата пациентам с тяжелой бронхиальной астмой средний системный клиренс (CL) составлял от 1,9 до 3,3 мл/сут/кг, а средний конечный период полувыведения — примерно 20 суток. После подкожного введения меполизумаба средний конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составлял от 16 до 22 суток. В популяционном

фармакокинетическом анализе расчетный системный клиренс меполизумаба составлял 3,1 мл/сут/кг.

#### Особые группы пациентов

##### *Лица пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)*

Данные по фармакокинетике меполизумаба при применении у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) в клинических исследованиях ограничены ( $N = 90$ ). Однако в популяционном фармакокинетическом анализе не выявлены признаки влияния возраста (12–82 года) на фармакокинетiku меполизумаба.

##### *Почечная недостаточность*

Официальные исследования по изучению влияния нарушения функции почек на фармакокинетiku меполизумаба не проводились. На основании популяционного фармакокинетического анализа коррекция дозы пациентам с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин не требуется. Данные по пациентам с клиренсом креатинина  $< 50$  мл/мин ограничены.

##### *Печеночная недостаточность*

Официальные исследования по изучению влияния нарушения функции печени на фармакокинетiku меполизумаба не проводились. Поскольку меполизумаб расщепляется широко распространенными протеолитическими ферментами, которые присутствуют не только в ткани печени, маловероятно, что изменения функции печени окажут какое-либо влияние на выведение из организма меполизумаба.

#### Дети

Данные по фармакокинетике у детей ограничены (59 пациентов с эозинофильным эзофагитом, 55 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой). Фармакокинетiku меполизумаба при внутривенном введении оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе в рамках исследования, проведенного с участием пациентов в возрасте 2–17 лет с эозинофильным эзофагитом. Фармакокинетика у детей и подростков была в значительной степени прогнозируемой на основании данных, полученных у взрослых, после коррекции по массе тела. Фармакокинетика меполизумаба у подростков с тяжелой бронхиальной астмой, включенных в исследования III фазы, соответствовала фармакокинетике у взрослых.

В открытом неконтролируемом исследовании продолжительностью 12 недель оценивали фармакокинетiku после подкожного введения у детей в возрасте от 6 до 11 лет включительно с тяжелой бронхиальной астмой. Фармакокинетика у детей в целом соответствовала данным у взрослых и подростков после введения поправки на массу тела и с учетом биодоступности. Абсолютная биодоступность при подкожном введении является полной, в то время как у взрослых и подростков она составляет 76 %. Содержание препарата в сыворотке крови после подкожного введения в дозе 40 мг (при массе тела  $< 40$  кг) или 100 мг (при массе тела  $\geq 40$  кг) было в 1,32 и 1,97 раза выше, чем у взрослых после введения дозы 100 мг.

Изучение режима дозирования, предусматривающего подкожное введение в дозе 40 мг каждые 4 недели, у детей в возрасте 6–11 лет при широком диапазоне массы тела 15–70 кг, с использованием методов моделирования фармакокинетических процессов и имитационного моделирования, позволяет прогнозировать, что содержание препарата в сыворотке крови при этом режиме дозирования будет в среднем составлять около 38 % от данного параметра у взрослых после введения дозы 100 мг. Этот режим дозирования препарата считается приемлемым благодаря широкому терапевтическому индексу меполизумаба.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Сахароза  
Динатрия гидрофосфат гептагидрат  
Полисорбат 80  
Хлористоводородная кислота

### **6.2. Несовместимость**

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

Невскрытый флакон

4 года.

Приготовленный раствор

*После восстановления*

Восстановленный раствор хранить не более 8 часов при температуре ниже 30 °С.  
Не замораживать.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

### **6.5. Характер и содержание упаковки**

Количество стерильной лиофилизированной сухой массы, требуемое для обеспечения вводимой дозы 100 мг меполизумаба, во флакон вместимостью 10 мл из прозрачного стекла типа 1 с пробкой из бромбутилового каучука и серым алюминиевым обжимным колпачком с пластиковой отрывной крышкой. 1 флакон с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Количество стерильной лиофилизированной сухой массы, требуемое для обеспечения вводимой дозы 100 мг меполизумаба, во флакон вместимостью 10 мл из прозрачного стекла типа 1 с пробкой из бромбутилового каучука и серым алюминиевым обжимным колпачком с пластиковой отрывной крышкой. 1 флакон с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. 3 пачки картонные в прозрачной термоусадочной пленке.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

### **6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Препарат Нукала не содержит консервантов, поэтому его восстановление необходимо проводить в асептических условиях.

### Инструкция по восстановлению

1. Препарат во флаконе восстанавливают с помощью 1,2 мл стерильной воды для инъекций. Предпочтительно использование шприца объемом 2–3 мл и иглы калибром 21. Струя стерильной воды для инъекций должна быть направлена вертикально в центр лиофилизата. Восстановление проводят при комнатной температуре, аккуратно вращая флакон круговыми движениями на протяжении 10 секунд с 15-секундными интервалами до растворения препарата.

Примечание: в процессе приготовления восстановленный раствор встряхивать нельзя, так как это может привести к образованию пены или осаждению препарата. Процесс восстановления обычно занимает 5 минут после добавления стерильной воды, но может продлиться дольше.

2. В случае использования механического устройства для восстановления препарата (вихревой мешалки) восстановление может быть проведено при перемешивании со скоростью 450 оборотов в минуту продолжительностью не более 10 минут. Также допускается перемешивание со скоростью 1000 оборотов в минуту в течение не более 5 минут.
3. Перед применением восстановленный раствор визуально проверяют на наличие посторонних частиц и прозрачность. Раствор должен быть от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого или светло-коричневого цвета, не должен содержать видимых частиц. Однако ожидается и допускается присутствие в растворе мелких пузырьков воздуха. При наличии посторонних частиц в растворе или если раствор выглядит мутным или имеет молочно-белый цвет, раствор использовать нельзя.
4. Если восстановленный раствор препарата не использован немедленно, его необходимо:
  - защищать от солнечного света;
  - хранить при температуре ниже 30°C, не замораживать;
  - утилизировать, если раствор не использован в течение 8 часов после восстановления.

### Введение дозы 100 мг

1. Для подкожного введения предпочтительно использование полипропиленового шприца объемом 1 мл с одноразовой иглой калибром 21–27 × 0,5 дюйма (13 мм).
2. Непосредственно перед введением набирают в шприц 1 мл восстановленного раствора. Во время процедуры восстановленный раствор препарата встряхивать нельзя, поскольку это может привести к образованию пены или осаждению препарата.
3. Вводят подкожно в область плеча, бедра или живота 1 мл раствора (эквивалентно 100 мг меполизумаба).

### Введение дозы 40 мг

1. Для подкожного введения предпочтительно использование полипропиленового шприца объемом 1 мл с одноразовой иглой калибром 21–27 × 0,5 дюйма (13 мм).
2. Непосредственно перед введением набирают в шприц 0,4 мл восстановленного раствора. Во время процедуры восстановленный раствор препарата встряхивать нельзя, поскольку это может привести к образованию пены или осаждению препарата. Оставшийся раствор утилизируют.
3. Вводят подкожно в область плеча, бедра или живота 0,4 мл раствора (эквивалентно 40 мг меполизумаба).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: [оах81701@gsk.com](mailto:оах81701@gsk.com)

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: [ru.safety@gsk.com](mailto:ru.safety@gsk.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Нукала доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)  
[https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)