

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nucala 100 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 100 mg mepolizumabi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab lahuse 1 ml 100 mg mepolizumabi.

Mepolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Lüofiliseeritud valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nucala on näidustatud raske refraktaarse eosinofiilse astma täiendavaks raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nucala't tohib välja kirjutada raske refraktaarse eosinofiilse astma diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Mepolizumabi soovitatav annus on 100 mg subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel.

Nucala on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata vähemalt kord aastas ja see põhineb arsti poolt patsiendi haiguse raskusele ja ägenemiste üle saavutatud kontrolli tasemele antud hinnangul.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Nucala ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel on 12...18-aastaste laste kohta teadaolevaid andmeid väga vähe (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2), mistõttu soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Nucala on ette nähtud ainult subkutaaneks süstimiseks ja seda peab manustama tervishoiutöötaja. Ravimit võib süstida õlavarre-, reie- või kõhupiirkonda.

Enne manustamist tuleb pulber lahustada ja manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb ära kasutada kohe. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nucala't ei tohi kasutada astma ägenemiste raviks.

Ravi ajal võivad tekkida astmaga seotud kõrvaltoimed või ägenemised. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui pärast ravi alustamist ei allu nende astma endiselt ravile või süveneb.

Kortikosteroidide manustamise järsk lõpetamine pärast Nucala-ravi alustamist ei ole soovitatav. Kui kortikosteroidide annust on vaja vähendada, tuleb seda teha järk-järgult arsti järelevalve all.

Ülitundlikkus ja manustamisega seotud reaktsioonid

Nucala manustamise järgselt on tekkinud ägedad ja hilist tüüpi süsteemsed reaktsioonid, kaasa arvatud ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaksia, urtikaaria, angioödeem, lööve, bronhospasm, hüpotensioon). Need reaktsioonid tekivad üldjuhul tundide jooksul pärast ravimi manustamist, kuid mõningatel juhtudel võivad avalduda hiljem (st tüüpiliselt mõne päeva jooksul). Need reaktsioonid võivad esmakordselt tekkida ka pärast pikka aega kestnud ravi (vt lõik 4.8).

Parasitaarsed infektsioonid

Eosinofiilid võivad osaleda teatud helmintide põhjustatud infektsioonide immunoloogilises vastuses. Olemasolev parasitaarne infektsioon tuleb enne ravi alustamist välja ravida. Kui patsient nakatub Nucala-ravi ajal ja haigus ei allu parasiitide vastasele ravile, tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud ei ole läbi viidud.

Tsütokroom P450 ensüümid, väljavoolupumbad ja valkudega seondumise mehhanismid ei osale mepolizumabi eliminatsioonis. On näidatud, et proinflammatoorsete tsütokiinide (nt IL-6) kõrge tase võib hepatotsüütidel olevate kognatretseptoritega koostoimides pärssida CYP450 ensüümide ja ravimite transporterite moodustumist, kuid raske astma korral on süsteemsete proinflammatoorsete markerite tõus minimaalne ja puuduvad tõendid IL-5 retseptor alfa ekspressiooni kohta hepatotsüütidel. Võimalust ravimite koostoimeks mepolizumabiga loetakse seetõttu madalaks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mepolizumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Ahvidel läbib mepolizumab platsentaarbarjääri. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik kahjulik toime inimese lootele on teadmata.

Ettevaatusena on parem vältida Nucala kasutamist raseduse ajal. Nucala manustamine rasedatele tuleb kõne alla ainult juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Puuduvad andmed mepolizumabi eritumise kohta inimese rinnapiima. Makaakidel eritus mepolizumab rinnapiima kontsentratsioonides, mis moodustasid alla 0,5% plasmakontsentratsioonist.

Rinnaga toitmise katkestamine või Nucala-ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed ravimi toime kohta fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenud IL5-vastase ravi ebasoodsat toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nucala ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Raske refraktaarse eosinofiilse astma kliinilistes uuringutes olid ravi ajal kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed peavalu, süstekoha reaktsioonid ja seljavalu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kokku 915 raske refraktaarse eosinofiilse astmaga isikut on kliinilistes uuringutes saanud mepolizumabi subkutaanselt või intravenooset annust 24...52 nädala kestel. Alltoodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kahes platseebokontrolliga uuringus patsientidel, kes said 100 mg mepolizumabi subkutaanselt (n=263).

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Alumiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon Farüngiit	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (süsteemsed allergilised reaktsioonid)* Anafülaksia**	Sage Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus	Sage
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ekseem	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Manustamisega seotud reaktsioonid (süsteemsed mitteallergilised reaktsioonid)*** Lokaalsed süstekoha reaktsioonid Palavik	Sage

* Süsteemsete reaktsioonide, sealhulgas ülitundlikkuse üldine esinemissagedus on olnud võrreldav platseeboga. Näited kaasnevatest ilmingutest ja nende avaldumiseni kulunud aja kirjeldus on toodud lõigus 4.4.

** Turuletulekujärgse spontaanse teavitamise põhjal.

*** Süsteemsete mitteallergiliste manustamisega seotud reaktsioonidega seotud kõige sagedasemad ilmingud olid lööve, õhetus ja lihasvalu; neid ilminguid kirjeldati harva ja vähem kui 1%-l isikutest, kes said mepolizumabi annuses 100 mg subkutaanselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lokaalsed süstekoha reaktsioonid

Kahes platseebokontrolliga uuringus oli lokaalsete süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 100 mg mepolizumabi ja platsebo subkutaansel manustamisel vastavalt 8% ja 3%. Need reaktsioonid olid mittetõsised, kerge kuni keskmise raskusega ning enamik neist taandus mõne päeva jooksul. Lokaalsed süstekoha reaktsioonid tekkisid peamiselt ravi alguses ja esimese kolme süsti puhul, järgnevate süstide puhul nende esinemissagedus vähenes. Kõige sagedasemad ilmingud olid valu, punetus, turse, sügelus ja põletustunne.

Lapsed

Antud hetkel teadaolevad kliiniliste uuringute andmed laste kohta on liiga vähesed mepolizumabi ohutusprofiili kirjeldamiseks nendel patsientidel (vt lõik 5.1). Kuid kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskus lastel on eeldatavasti sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mepolizumabi üleannustamise kliiniline kogemus puudub.

Kliinilises uuringus manustati eosinofiilse haigusega patsientidele veenisiseselt kuni 1500 mg ühekordseid annuseid ja sellega ei kaasnenud annusega seotud kõrvaltoimeid.

Mepolizumabi üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb vajadusel kasutada toetavat ravi koos asjakohase jälgimisega.

Edasine ravi toimub vastavalt kliinilisele näidustusele või riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovitudele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, teised süsteemsed hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX09.

Toimemehhanism

Mepolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha (IgG1, kapa), millel on suur afiinsus ja spetsiifilisus inimese interleukiin-5 (IL-5) suhtes. IL-5 on põhiline tsütokiin, mis on vastutav eosinofiilide kasvu ja diferentseerumise, värbamise, aktivatsiooni ja elulemuse eest. Mepolizumab inhibeerib IL-5 bioaktiivsust nanomolaarse tugevusega, blokeerides IL-5 seondumise eosinofiilide rakupinnal ekspresseeritud IL-5 retseptorkompleksi alfaahelaga, inhibeerides sel viisil IL-5 signaaliülekannet ning vähendades eosinofiilide produktsiooni ja elulemust.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast 100 mg annuse subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul vähenes vere eosinofiilide arv raviga seotult geomeetriliselt keskmiselt väärtuselt 290 rakku/ μ l väärtuseni 40 rakku/ μ l 32. nädalal (N=182); see on 84% vähenemine võrreldes platseeboga. Sellise suurusjärgu vähenemist täheldati 4 ravinädala jooksul.

Immunogeensus

Kooskõlas ravi eesmärgil kasutatavate valkude ja peptiidide potentsiaalselt immunogeensete omadustega võivad patsientidel ravi järgselt tekkida antikehad mepolizumabi vastu. Platseebokontrolliga uuringutes tekkisid vähemalt ühe 100 mg subkutaanse mepolizumabi annuse manustamise järgselt mepolizumabi vastased antikehad 15 isikul 260-st (6%). Neutraliseerivad antikehad leiti ühel uuritava. Mepolizumabi vastased antikehad ei mõjutanud enamikel patsientidel märgatavalt mepolizumabi farmakokineetikat ja farmakodünaamikat, samuti puudus korrelatsioon antikehade tiitri ja vere eosinofiilide arvu muutuse vahel.

Kliiniline efektiivsus

Mepolizumabi efektiivsust raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas paralleelsete rühmadega 24...52-nädalase kestusega kliinilises uuringus 12-aastastel ja vanematel patsientidel. Nendel patsientidel puudus kas kontroll astmanähtude üle (vähemalt kaks rasket ägenemist eelneva 12 kuu jooksul) praeguse standardravi kasutamisel, mis sisaldas vähemalt suurtes annuses inhaleeritavaid kortikosteroide pluss täiendavat säilitusravi, või nad olid sõltuvad süsteemsetest kortikosteroididest. Täiendav säilitusravi sisaldas pikatoimelisi beeta₂-adrenomimeetikume (LABA), leukotrieeni antagonistide, pikatoimelisi muskariinireseptorite antagonistide (LAMA), teofüllini ja suukaudseid kortikosteroide.

Kahte ägenemiste uuringusse MEA112997 ja MEA115588 kaasati kokku 1192 patsienti, kellest 60% olid naised ja kelle keskmine vanus oli 49 aastat (vahemik 12...82). Säilitusravina suukaudseid kortikosteroide saanud patsientide osakaal oli vastavalt 31% ja 24%. Patsientidel pidi olema anamneesis kaks või enam suukaudset või süsteemset kortikosteroidravi vajanud rasket astma ägenemist viimase 12 kuu jooksul ning ravieelne kopsufunktsiooni langus (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ < 80% täiskasvanutel ja < 90% noorukitel). Keskmine ägenemiste arv eelneva aasta jooksul oli 3,6 ja keskmine eeldatav bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ oli 60%. Patsiendid jätkasid uuringute ajal eelnevalt kasutatud astmaravimi manustamist.

Suukaudse säästliku kortikosteroidi kasutamise uuringusse MEA115575 kaasati kokku 135 patsienti (55% olid naised; keskmine vanus 50 aastat), kes said igapäevaselt suukaudseid kortikosteroide (5...35 mg ööpäevas) ja suures annuses inhaleeritavaid kortikosteroide pluss täiendavat säilitusravi.

Erinevate annuste efektiivsuse uuring MEA112997 (DREAM)

52-nädalase kestusega randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega mitmekeskuselises uuringus MEA112997, kus osales 616 raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsienti, vähenesid 75 mg, 250 mg või 750 mg mepolizumabi veenisisesel manustamisel märkimisväärselt kliiniliselt olulised astma ägenemised (mida määratleti kui suukaudsete/süsteemsete kortikosteroidide kasutamist ja/või hospitaliseerimist ja/või erakorralise meditsiini osakonna külastust vajavat astma süvenemist) võrreldes platseeboga (vt tabel 1).

Tabel 1: Kliiniliselt oluliste ägenemiste esinemissagedus 52. nädalal ravikavatsuslikus (*intent-to-treat*) populatsioonis

	Intravenoosne mepolizumab			Platseebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Ägenemiste esinemissagedus aastas	1,24	1,46	1,15	2,40
Protsentuaalne vähenemine	48%	39%	52%	
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61(0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-väärtus	<0,001	<0,001	<0,001	-

Ägenemiste vähenemise uuring MEA115588 (MENSA)

MEA115588 oli randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega mitmekeskuline uuring, mis hindas täiendava ravina kasutatud mepolizumabi efektiivsust ja ohutust 576-l patsiendil raske refraktaarse eosinofiilse astmaga, mida määratleti kui perifeerse vere eosinofiilide arvu ≥ 150 rakku/ μ l ravi alguses või ≥ 300 rakku/ μ l viimase 12 kuu jooksul.

Patsiendid said 100 mg mepolizumabi subkutaanselt, 75 mg mepolizumabi intravenooselt või platseebot üks kord iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli kliiniliselt oluliste astma ägenemiste esinemissagedus ning selle vähenemine, mis oli mõlemas mepolizumabi rühmas platseeboga võrreldes kliiniliselt oluline ($p < 0,001$). Tabelis 2 on toodud esmase ja teiseste tulemusnäitajate tulemused subkutaanset mepolizumabi või platseebot saanud patsientidel.

Tabel 2: Esmase ja teiseste tulemusnäitajate tulemused 32. nädalal ravikavatsuslikus populatsioonis (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subkutaanne) N = 194	Platseebo N = 191
Esmane tulemusnäitaja		
Kliiniliselt oluliste ägenemiste esinemissagedus		
Ägenemiste esinemissagedus aastas	0,83	1,74
Protsentuaalne vähenemine	53%	-
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,47 (0,35, 0,64)	
p-väärtus	<0,001	

	Mepolizumab 100 mg (subkutaanne) N = 194	Platseebo N = 191
Teised tulemusnäitajad		
Hospitaliseerimist/erakorralise meditsiini osakonna külastust vajanud ägenemiste esinemissagedus		
Ägenemiste esinemissagedus aastas	0,08	0,20
Protsentuaalne vähenemine	61%	–
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,39 (0,18, 0,83)	
p-väärtus	0,015	
Hospitaliseerimist vajanud ägenemiste esinemissagedus		
Ägenemiste esinemissagedus aastas	0,03	0,10
Protsentuaalne vähenemine	69%	–
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,31 (0,11, 0,91)	
p-väärtus	0,034	
Bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ (ml) 32. nädalal		
Ravieelne väärtus (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Keskmine muutus võrreldes ravieelsega (SE)	183 (31)	86 (31)
Erinevus (mepolizumab vs. platseebo)	98	
95% CI	(11, 184)	
p-väärtus	0,028	
St. George'i respiratoorne küsimustik (SGRQ) 32. nädalal		
Ravieelne väärtus (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Keskmine muutus võrreldes ravieelsega (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Erinevus (mepolizumab vs. platseebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2, -3,8)	
p-väärtus	<0,001	

Ägenemiste esinemissageduse vähenemine ravieelse vere eosinofiilide arvu järgi

Tabelis 3 on toodud kahe ägenemiste uuringu (MEA112997 ja MEA115588) kombineeritud analüüsi tulemused ravieelse vere eosinofiilide arvu järgi. Ägenemiste esinemissagedus platseeborühmas suurenes koos ravieelse vere eosinofiilide arvu suurenemisega. Esinemissageduse vähenemine mepolizumabi toimel oli suurem suurema vere eosinofiilide arvuga patsientidel.

Tabel 3: Kliiniliselt oluliste ägenemiste esinemissageduse kombineeritud analüüs ravieelse vere eosinofiilide arvu järgi raske ravile refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel

	Mepolizumab 75 mg i.v./ 100 mg s.c. N=538	Platseebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 rakku/µl		
n	123	66
Ägenemiste esinemissagedus aastas	1,16	1,73
Mepolizumab vs. platseebo		
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,67 (0,46, 0,98)	---

	Mepolizumab 75 mg i.v./ 100 mg s.c. N=538	Platseebo N=346
150...<300 rakku/μl		
n	139	86
Ägenemiste esinemissagedus aastas	1,01	1,41
Mepolizumab vs. platseebo		
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300...<500 rakku/μl		
n	109	76
Ägenemiste esinemissagedus aastas	1,02	1,64
Mepolizumab vs. platseebo		
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥500 rakku/μl		
n	162	116
Ägenemiste esinemissagedus aastas	0,67	2,49
Mepolizumab vs. platseebo		
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Suukaudse kortikosteroidi annuse vähendamise uuring MEA115575 (SIRIUS)

Uuringus MEA115575 hinnati subkutaanselt manustatud 100 mg mepolizumabi toimet säilitusravina kasutatud suukaudsete kortikosteroidide (*oral corticosteroids*, OCS) vajaduse vähendamisele, säilitades samal ajal astmakontrolli raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel. Patsientidel oli vere eosinofiilide arv $\geq 150/\mu\text{L}$ ravieelselt või $\geq 300/\mu\text{l}$ 12 kuu jooksul enne skriiningut. Patsientidele manustati raviperioodi jooksul mepolizumabi või platseebot üks kord iga 4 nädala järel. Patsiendid jätkasid uuringu ajal eelnevalt kasutatud astmaravimi manustamist, välja arvatud suukaudsed kortikosteroidid, mille annust vähendati iga 4 nädala järel OCS annuse vähendamise faasis (nädalad 4...20), kuni püsis kontroll astmanähtude üle.

Uuringusse kaasati kokku 135 patsienti: keskmine vanus oli 50 aastat, 55% olid naised ja 48% olid saanud suukaudset steroidravi vähemalt 5 aasta jooksul. Ravieelne keskmine prednisolooniga samaväärne annus oli ligikaudu 13 mg ööpäevas.

Esmane tulemusnäitaja oli suukaudse kortikosteroidi ööpäevase annuse protsentuaalne vähenemine (nädalad 20...24), mille puhul säilis astmakontroll, kindlaksmääratud annuse vähendamise kategooriate järgi (vt tabel 4). Eelnevalt kindlaksmääratud kategooriad hõlmasid protsentuaalseid langusi annuse 90...100% vähendamisest kuni prednisolooni annuse mittevähendamiseni alates optimeerimisfaasi lõpust. Võrdlus mepolizumabi ja platseebo vahel oli statistiliselt oluline ($p=0,008$).

Tabel 4: Esmase ja teiseste tulemusnäitajate tulemused uuringus MEA115575

	ITT populatsioon	
	Mepolizumab 100 mg (subkutaanne) N= 69	Platseebo N= 66
Esmane tulemusnäitaja		
OCS annuse protsentuaalne vähenemine võrreldes raviellega (nädalad 20...24)		
90%...100%	16 (23%)	7(11%)
75%...<90%	12 (17%)	5 (8%)
50%...<75%	9 (13%)	10 (15%)
>0%...<50%	7 (10%)	7(11%)
OCS annuse mittevähene mine/ astmakontrolli puudumine/ ravi lõpetamine	25 (36%)	37 (56%)
Šansisuhe (95% CI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-väärtus	0,008	
Teisesead tulemusnäitajad (nädalad 20-24)		
OCS ööpäevase annuse vähenemine 0 mg-ni ööpäevas	10 (14%)	5 (8%)
Šansside suhe (95% CI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-väärtus	0,414	
OCS ööpäevase annuse vähenemine ≤ 5mg-ni ööpäevas	37 (54%)	21 (32%)
Šansside suhe (95% CI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-väärtus	0,025	
Ravieellega võrreldud OCS ööpäevase annuse % vähenemise mediaan (95% CI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Erinevuse mediaan (95% CI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-väärtus	0,007	

Lapsed

Uuringus MEA115588 osales 25 noorukit, neist 13 tüdrukut ja 12 poissi, 9 vanuses 12...14 aastat ja 16 vanuses 15...17 aastat. Kokku 25 uuringualusest 9 said platseebot, 9 75 mg mepolizumabi intravenoosselt ja 7 100 mg subkutaanselt. Kliiniliselt olulisi ägenemisi kirjeldati samal arvil uuringualustel (3/9) platseebo ja intravenoosse mepolizumabi puhul; subkutaanse mepolizumabi manustamise ajal ägenemisi ei kirjeldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ravimi subkutaanset manustamist astmaga patsientidele oli mepolizumabil annusevahemikus 12,5 mg...250 mg ligikaudu annusega proportsionaalne farmakokineetika.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist tervetele isikutele või astmahaigetele imendus mepolizumab aeglaselt, maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja (T_{max}) mediaan jäi vahemiku 4...8 päeva.

Pärast ühekordset subkutaanset manustamist tervetele isikutele kõhu-, reie- või õlavarrepiirkonda oli mepolizumabi absoluutne biosaadavus vastavalt 64%, 71% ja 75%. Astmahaigetel jäi õlavarrepiirkonda subkutaanselt manustatud mepolizumabi absoluutne biosaadavus vahemikku

74...80%. Pärast korduvat subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel tekkis tasakaaluseisundis ligikaudu kahekordne kuhjumine.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenooset manustamist astmahaigetele jaotub mepolizumab keskmise jaotusruumalaga 55...85 ml/kg.

Biotransformatsioon

Mepolizumab on humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis lagundatakse organismis laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide poolt ja see ei piirdu maksakudedega.

Eritumine

Pärast ühekordset veenisisest manustamist astmahaigetele oli keskmine süsteemne kliirens (CL) 1,9...3,3 ml/ööpäevas/kg ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 20 päeva. Pärast mepolizumabi subkutaanset manustamist oli keskmine terminaalne poolväärtusaeg (t_{1/2}) 16...22 päeva. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli mepolizumabi süsteemne kliirens 3,1 ml/ööpäevas/kg.

Lapsed

Lastel (59 eosinofiilse ösofagiidiga lapselt ja 19 raske astmaga lapselt) saadud farmakokineetilisi andmeid on vähesel hulgal. Intravenoosse mepolizumabi farmakokineetikat hinnati 2...17-aastaste eosinofiilse ösofagiidiga laste uuringu populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal. Ravimi farmakokineetika lastel oli suurel määral prognoositav täiskasvanute farmakokineetika põhjal, kui arvesse võeti kehakaalu. Mepolizumabi farmakokineetika III faasi uuringutes osalenud raske eosinofiilse astmaga noorukitel oli kooskõlas täiskasvanutel täheldatuga (vt lõik 4.2).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Kõigi kliiniliste uuringute lõikes on eakate (65-aastaste ja vanemate) patsientide kohta saadud farmakokineetilisi andmeid piiratud hulgal (N=90). Kuid populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal puudus vanusel mõju mepolizumabi farmakokineetikale vanusevahemikus 12...82 aastat.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju hindamiseks mepolizumabi farmakokineetikale ei ole nõuetekohaseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ei ole vaja annust kohandada patsientidel kreatiniini kliirensi väärtustega vahemikus 50...80 ml/min. Vähesel hulgal andmeid on saadud patsientide kohta kreatiniini kliirensi väärtustega < 50 ml/min.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju hindamiseks mepolizumabi farmakokineetikale ei ole nõuetekohaseid uuringuid läbi viidud. Kuna mepolizumab lagundatakse laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide poolt ja see ei piirdu maksakudedega, ei mõjuta maksafunktsiooni muutused tõenäoliselt mepolizumabi eliminatsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna mepolizumab on monoklonaalne antikeha, ei ole sellega genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

Toksikoloogilised ja/või farmakoloogilised uuringud loomadel

Ahvidega läbi viidud farmakoloogilise ohutuse või korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Intravenooset ja subkutaanset manustamist ahvidele seostati eosinofiilide arvu langusega perifeerses veres ja kopsudes ilma toksikoloogiliste leidudeta.

Arvatakse, et eosinofiilid on seotud immuunsüsteemi vastusega mõningatele parasitaarsetele infektsioonidele. Uuringud, mis viidi läbi IL-5 vastaste antikehadega ravitud või IL-5 või eosinofiilide geneetilise puudulikkusega hiirtel, ei ole näidanud ebasoodsat mõju parasitaarsetest infektsioonidest paranemisele. Nende leidude tähtsus inimestele on teadmata.

Fertiilsus

Ebasoodsat mõju fertiilsusele ei täheldatud fertiilsuse ega üldise reproduktsioonitoksilisuse uuringus hiirtel, kellele manustati analoogset antikeha, mis inhibeerib IL-5 hiirtel. See uuring ei hõlmanud poegimise või funktsionaalset järglaste hindamist.

Tiinus

Ahvidel ei avaldanud mepolizumab mõju tiinusele, embrüo/loote arengule ega järglaste postnataalsele arengule (sh immuunfunktsioonile). Uuringuid siseelundite või skeleti väärarengute suhtes ei teostatud. Makaakidelt saadud andmed näitavad, et mepolizumab läbis platsentat. Mepolizumabi kontsentratsioon oli umbes 1,2...2,4 korda suurem poegadel kui emasloomadel mitu kuud pärast sündi ja see ei mõjutanud poegade immuunsüsteemi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril kuni 30°C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml läbipaistvast värvitust I tüüpi klaasist viaal, millel on bromobutüülkummist kork ning hall alumiiniumtihend ja plastist katte ning mis sisaldab 100 mg süstelahuse pulbrit.

Pakendi suurused:

1 viaal

Multipakend, mis sisaldab 3 viaali (kolme 1 viaaliga pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nucala ei sisalda konservanti, mistõttu manustamiskõlblikuks muutmine peab toimuma aseptilistes tingimustes.

Manustamiskõlblikuks muutmised juhised

1. **Lahustada viaali sisu 1,2 ml steriilse süsteveega**, eelistatavalt kasutades 2...3 ml süstalt ja suurusega 21G nõela. Steriilse vee juga tuleb suunata vertikaalselt lüofiliseeritud pulbri keskossa. Laske viaalil lahustamise ajal olla toatemperatuuril ja tehke sellega 15-sekundiliste intervallide järel 10 sekundi jooksul ettevaatlikult ringikujulisi liigutusi, kuni pulber on lahustunud.

Märkus: lahust ei tohi selle protseduuri käigus loksutada, sest see võib viia vahu või sademe tekkeni. Lahustumine on tüüpiliselt lõpule jõudnud 5 minuti jooksul pärast steriilse vee lisamist, kuid see võib kesta ka kauem.

2. Kui Nucala lahustamiseks kasutatakse mehhaanilist seadet, võib kasutada kiirust 450 pööret/minutis mitte üle 10 minuti. Kui kasutatakse kiirust 1000 pööret/minutis, ei tohi lahustamine kesta üle 5 minuti.
3. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja enne kasutamist tuleb Nucala't visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja selguse suhtes. Lahus peab olema selge kuni opalestseeruv ning värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ilma nähtavate osakesteta. Lahuses võib olla näha väikeseid õhumulle, see on oodatav ja lubatud. Kui lahuses on võõrosakesed või kui lahus on hägune või piimjas, ei tohi seda kasutada.
4. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, tuleb:
 - seda kaitsta päikesevalguse eest;
 - seda hoida temperatuuril kuni 30°C ja mitte lasta külmuda;
 - see minema visata, kui seda ei kasutata 8 tunni jooksul pärast lahustamist.

Manustamisjuhised

1. Subkutaaneks manustamiseks tuleb eelistatavalt kasutada 1 ml polüpropüleenüstalt ühekordselt kasutatava nõelaga suuruses 21G kuni 27G x 13 mm.
2. Vahetult enne manustamist tõmmata süstlasse 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud Nucala't. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi loksutada, sest see võib viia vahu või sademe tekkeni.
3. Manustada 1 ml süstelahust (vastab 100 mg mepolizumabile) naha alla õlavarre-, reie- või kõhupiirkonnas.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. detsember 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90,
Torrile, 43056,
Itaalia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (ÜKSIKPAKENDID *BLUE BOX*IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nucala 100 mg süstelahuse pulber
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg mepolizumabi (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mg/ml)

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDI KARP (KOLM 1 VIAALIGA PAKENDIT – BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nucala 100 mg süstelahuse pulber
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg mepolizumabi (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mg/ml)

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

Multipakend: 3 viaali (kolm 1 viaaliga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (AINULT MULTIPAKEND, ILMA *BLUE BOX*ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nucala 100 mg süstelahuse pulber
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg mepolizumabi (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mg/ml)

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakendi komponent, ei müüda eraldi.
Süstelahuse pulber
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nucala 100 mg süstelahuse pulber
mepolizumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nucala 100 mg süstelahuse pulber mepolizumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nucala ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nucala kasutamist
3. Kuidas Nucala't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nucala't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Üksikasjalik kasutusjuhend

1. Mis ravim on Nucala ja milleks seda kasutatakse

Nucala sisaldab toimeainena **mepolizumabi**, mis on *monoklonaalne antikeha*. See on teatud tüüpi valk, mis tunneb ära spetsiifilise sihtmärkaine organismis. Seda kasutatakse **raske astma** raviks täiskasvanutel.

Mõnedel raske astmaga inimestel on veres ja kopsudes liiga palju eosinofiile (mis on teatud tüüpi valgeverelibled). Seda nimetatakse *eosinofiilseks astmaks* – astma vormiks, mida Nucala võib ravida.

Nucala võib vähendada astmahoogude arvu, kui te juba kasutate ravimeid, näiteks suures annuses inhaleeritavaid ravimeid, kuid nende ravimitega ei ole saavutatud head kontrolli teie astma üle. Kui te võtate ravimeid, mida nimetatakse *suukaudseteks kortikosteroidideks*, võib Nucala aidata vähendada ööpäevast annust, mida vajate astma kontrolli all hoidmiseks.

Nucala's sisalduv toimeaine mepolizumab blokeerib valgu, mille nimetus on *interleukiin-5*. Blokeerides selle valgu toime, piirab see eosinofiilide tootmist luuüdis ning vähendab eosinofiilide arvu vereringes ja kopsudes.

2. Mida on vaja teada enne Nucala kasutamist

Ärge kasutage Nucala't:

- kui olete mepolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
→ Kui arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Astma ägenemised

Mõnedel inimestel tekivad Nucala-ravi ajal astmaga seotud kõrvaltoimed või nende astma võib süveneda.

- ➔ Kui pärast Nucala-ravi alustamist puudub endiselt kontroll teie astma üle või astma süveneb, **rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.**

Allergilised ja süstekoha reaktsioonid

Sellist tüüpi ravimite (*monoklonaalsed antikehad*) süstimine võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui teil on sarnane reaktsioon tekkinud ükskõik millise süsti või ravimi suhtes:

- ➔ **Rääkige sellest oma arstile enne Nucala manustamist.**

Parasitaarsed infektsioonid

Nucala võib nõrgestada vastupanuvõimet parasiitide poolt põhjustatud infektsioonidele. Kui teil juba esineb parasitaarne infektsioon, tuleb see välja ravida enne Nucala'ga ravi alustamist. Kui te elate piirkonnas, kus neid infektsioone esineb sageli või kui te reisite sellisesse piirkonda:

- ➔ **Pidage nõu oma arstiga**, kui arvate, et midagi eelnevalt loetletust võib kehtida teie kohta.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks **lastel või noorukitel vanuses alla 18 aasta.**

Muud ravimid ja Nucala

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teised astmaravimid

- ✗ Pärast Nucala-ravi alustamist **ei tohi järsku lõpetada** astmahoogusid ennetavate ravimite kasutamist. Nende ravimite (eriti *kortikosteroidideks* nimetatud ravimite) kasutamine tuleb lõpetada järk-järgult arsti otsese järelevalve all ning sõltuvalt Nucala kasutamisel saavutatavast ravivastusest.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**.

Ei ole teada, kas Nucala koostisosad erituvad rinnapiima. **Kui te imetate, peate** enne Nucala kasutamist **nõu pidama oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nucala võimalikud kõrvaltoimed ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Nucala't kasutada

Nucala't manustab teile arst, meditsiiniõde või tervishoiutöötaja, süstides ravimit naha alla (subkutaanselt).

Soovitatav annus täiskasvanutele on 100 mg. Teile tehakse üks süst iga nelja nädala järel.

Kui Nucala annus jääb manustamata

Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglagaga, et kokku leppida uue visiidi aeg.

Nucala-ravi lõpetamine

Ärge lõpetage Nucala süstide saamist, kui arst ei ole seda soovitanud. Nucala-ravi katkestamine või lõpetamine võib põhjustada astmanähtude ja –hoogude tekkimist uuesti.

Kui teie astmanähud Nucala süstide saamise ajal süvenevad,
→ helistage oma arstile.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Nucala põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või möödukad, kuid võivad aeg-ajalt olla tõsised.

Allergilised reaktsioonid

Mõnedel inimestel võivad tekkida allergilised või allergiataolised reaktsioonid. Neid reaktsioone võib esineda sageli (**kuni ühel inimesel 10-st**). Need tekivad tavaliselt minutite kuni tundide jooksul pärast ravimi süstimist, kuid mõnikord ilmnevad sümptomid alles mitmeid päevi hiljem.

Sümptomid võivad olla järgmised:

- pingetunne rindkeres, köha, hingamisraskus;
- minestus, pearinglus, peapööritus (vererõhu languse tõttu);
- silmalaugude, nõi, huulte, keele või suu turse;
- nõgestõbi;
- lööve.

→ Kui arvate, et teil võib olla tekkinud allergiline reaktsioon, **pöörduge otsekohe arsti poole**.

Kui teil on tekkinud sarnane reaktsioon ükskõik millise süsti või ravimi suhtes,

→ rääkige sellest arstile enne Nucala manustamist.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10-st**:

- peavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**:

- hingamiselundite infektsioon – selle sümptomiteks võivad olla köha ja palavik (kõrge kehatemperatuur);
- kuseteede infektsioon (vere leid uriinis, valulik ja sagenenud urineerimine, palavik, alaseljavalu);
- ülakõhuvalu (kõhuvalu või ebamugavustunne kõhu ülaosas);
- palavik (kõrge kehatemperatuur);
- ekseem (sügelevad punased laigud nahal);
- süstekoha reaktsioon (süstekoha valu, punetus, turse, sügelus ja põletustunne);
- seljavalu;
- neelupõletik (kurguvalu);
- ninakinnisus.

Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 1000-st**:

- rasked allergilised reaktsioonid (*anafülaksia*).

→ Kui teil tekib mõni nimetatud sümptomitest, **rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele**.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nucala't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Nucala't pärast kõlblikusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nucala sisaldab

Toimeaine on mepolizumab. Üks viaal sisaldab 100 mg mepolizumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab lahuse 1 ml 100 mg mepolizumabi.

Teised koostisosad on sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja polüsorbaat 80.

Kuidas Nucala välja näeb ja pakendi sisu

Nucala on lüofiliseeritud valge pulber kummikorgiga läbipaistvas värvitus klaasviaalis.

Nucala on saadaval 1 viaali sisaldava pakendina või 3 viaali sisaldavate multipakenditena.

Müügiloo hoidja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Currabinny

Carrigaline

County Cork

Iirimaa

Tootja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, 90

43056 San Polo di Torrile, Parma

Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Üksikasjalikud juhised kasutamise ja käsitlemise, manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise kohta

Nucala on saadaval lüofiliseeritud valge pulbrina ühekordselt kasutatavas viaalis ainult subkutaanseks süstimiseks.

Nucala ei sisalda konservanti, mistõttu manustamiskõlblikuks muutmine peab toimuma aseptilistes tingimustes.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab Nucala mepolizumabi kontsentratsioonis 100 mg/ml. Süstelahust võib hoida temperatuuril 2°C...30°C mitte üle 8 tunni. Pärast 8 tundi kasutamata jäänud kontsentraat või lahus tuleb minema visata.

Manustamiskõlblikuks muutmised juhised

1. **Lahustada viaali sisu 1,2 ml steriilse süsteveega**, eelistatavalt kasutades 2...3 ml süstalt ja suurusega 21G nõela. Steriilse vee juga tuleb suunata vertikaalselt lüofiliseeritud pulbri keskosas. Laske viaalil lahustamise ajal olla toatemperatuuril ja tehke sellega 15-sekundiliste intervallide järel 10 sekundi jooksul ettevaatlikult ringikujulisi liigutusi, kuni pulber on lahustunud.

Märkus: lahust ei tohi selle protseduuri käigus loksutada, sest see võib viia vahu või sademe tekkeni. Lahustumine on tüüpiliselt lõpule jõudnud 5 minuti jooksul pärast steriilse vee lisamist, kuid see võib kesta ka kauem.

2. Kui Nucala lahustamiseks kasutatakse mehhaanilist seadet, võib kasutada kiirust 450 pööret/minutis mitte üle 10 minuti. Kui kasutatakse kiirust 1000 pööret/minutis, ei tohi lahustamine kesta üle 5 minuti.
3. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja enne kasutamist tuleb Nucala't visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja selguse suhtes. Lahus peab olema selge kuni opalestseeruv ning värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ilma nähtavate osakesteta. Lahuses võib olla näha väikeseid õhumulle, see on oodatav ja lubatud. Kui lahuses on võõrosakesed või kui lahus on hägune või piimjas, ei tohi seda kasutada.
4. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, tuleb:
 - seda kaitsta päikesevalguse eest;
 - seda hoida temperatuuril kuni 30°C ja mitte lasta külmuda;
 - see minema visata, kui seda ei kasutata 8 tunni jooksul pärast lahustamist.

Manustamisjuhised

1. Subkutaanseks manustamiseks tuleb eelistatavalt kasutada 1 ml polüpropüleenüstalt ühekordselt kasutatava nõelaga suuruses 21G kuni 27G x 13 mm.
2. Vahetult enne manustamist tõmmata süstlasse 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud Nucala't. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi loksutada, sest see võib viia vahu või sademe tekkeni.
3. Manustada 1 ml süstelahust (vastab 100 mg mepolizumabile) naha alla õlavarre-, reie- või kõhupiirkonnas.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.