

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis
Nucala 100 mg süstelahus süstlis
Nucala 40 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

Nucala 100 mg süstelahus süstlis

Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

Nucala 40 mg süstelahus süstlis

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 40 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

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni opalestseeruv, värvitu või kahvatukollane kuni kahvatupruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raske eosinofiilne astma

Nucala on näidustatud raske refraktaarse eosinofiilse astma täiendavaks raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest (vt lõik 5.1).

Krooniline rinosinusiit koos nina polüüpididega (CRSwNP)

Nucala on näidustatud täiendava ravina koos intranasaalsete kortikosteroididega raske CRSwNPga täiskasvanud patsientide raviks, kelle puhul ravi süsteemsete kortikosteroididega ja/või operatsioon ei taga piisavat haiguse kontrolli.

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

Nucala on näidustatud täiendava ravina 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiveeruv-remiteeriv või refraktaarne eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA).

Hüper eosinofiilne sündroom (HES)

Nucala on näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kellel on ebapiisavalt kontrollitud hüper eosinofiilne sündroom ilma tuvastatava mittehematoloogilise sekundaarse põhjusega (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nucala't tohib välja kirjutada raske refraktaarse eosinofiilse astma, CRSwNP, EGPA või HES diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Annustamine

Raske eosinofiilne astma

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

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

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Mepolizumabi soovitatav annus on 40 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.

CRSwNP

Täiskasvanud

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

Nucala on mõeldud pikaajaliseks raviks. Patsientidel, kellel ei ole pärast 24-nädalast ravi CRSwNP puhul ilmnenud ravivastust, võib kaaluda alternatiivset ravi. Mõned patsiendid, kellel on esialgne osaline ravivastus, võivad hiljem paraneda, kui ravi jätkatakse pärast 24 nädalat.

EGPA

Täiskasvanud ja noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad

Mepolizumabi soovitatav annus on 300 mg subkutaanselt manustatuna üks kord iga 4 nädala järel.

Mepolizumabi annustamist EGPA-ga lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat toetasid modelleerimis- ja simulatsiooniandmed (vt lõik 5.2).

Lapsed vanuses 6...11 aastat kehakaaluga ≥ 40 kg

Mepolizumabi soovitatav annus on 200 mg subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel.

Lapsed vanuses 6...11 aastat kehakaaluga < 40 kg

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

Nucala on mõeldud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas, mis kindlaks tehtud arsti hinnangul patsiendi haiguse raskusastme ja sümptomite kontrolli paranemise kohta.

Patsientidel, kellel tekivad EGPA eluohtlikud ilmingud, tuleb samuti hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna Nucala't ei ole selles populatsioonis uuritud.

HES

Täiskasvanud

Mepolizumabi soovitatav annus on 300 mg subkutaanselt manustatuna üks kord iga 4 nädala järel.

Nucala on mõeldud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas, mis on kindlaks tehtud arsti hinnangul patsiendi haiguse raskusastme ja sümptomite kontrolli taseme kohta.

Patsientidel, kellel tekivad HES-i eluohtlikud ilmingud, tuleb samuti hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna Nucala't ei ole selles populatsioonis uuritud.

Patsientide erirühmad

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).

Lapsed

Raske eosinofiilne astma

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Nucala 100 mg süstelahuse pulber ja 40 mg süstelahus süstlis on sobivad antud vanuserühmale manustamiseks.

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis ja 100 mg süstelahus süstlis ei ole ette nähtud kasutamiseks antud vanuserühmas.

Alla 6-aastased lapsed

Mepolizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

CRSwNP alla 18-aastastel lastel

Ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel CRSwNP-ga lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

EGPA alla 6-aastastel lastel

Mepolizumabi ohutus ja efektiivsus ei ole alla 6-aastastel lastel tõestatud. Andmed puuduvad.

HES alla 18-aastastel lastel

Mepolizumabi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole kindlaks tehtud. Praegu olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitus annustamise kohta ei saa anda.

Manustamisviis

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis või süstlis

Pen-süstel ja süstel on ette nähtud ainult subkutaaneks süstimiseks.

Nucala't võib manustada patsient ise või abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv ning patsient või abistaja on omandanud süstimistehnika.

6...11-aastastele lastele peab ravimit manustama tervishoiutöötaja või koolitatud hooldaja.

Kui patsient manustab ravimit ise, on soovitatavad süstekohad kõhu- ja reiepiirkond. Abistaja võib Nucala't süstida ka õlavarre piirkonda. Annuste puhul, mis nõuavad rohkem kui ühte süsti, on soovitatav, et iga süst manustatakse vähemalt 5 cm kaugusel üksteisest.

Põhjalikud juhised pen-süstlis või süstlis Nucala subkutaaneks manustamiseks on toodud pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis.

Nucala 40 mg süstelahus süstlis

Süstel on ette nähtud ainult subkutaaneks süstimiseks.

Nucala't peab manustama tervishoiutöötaja või abistaja. Seda võib manustada abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv ning abistaja on omandanud süstimistehnika.

Soovitatavad süstekohad on õlavarre-, kõhu- või reiepiirkond.

Põhjalikud juhised süstlis Nucala subkutaaneks manustamiseks on toodud pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Astma ägenemised

Mepolizumabi ei tohi kasutada astma ägenemiste raviks.

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

Kortikosteroidid

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

Ülitundlikkus ja manustamisega seotud reaktsioonid

Mepolizumabi 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).

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele alustada sobivat ravi.

Parasitaarsed infektsioonid

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

Elundit ohustav või eluohtlik EGPA

Nucala't ei ole uuritud patsientidel, kellel on elundit ohustavad või eluohtlikud EGPA ilmingud (vt lõik 4.2).

Eluohtlik HES

Nucala't ei ole uuritud HESi eluohtlike ilmingutega patsientidel (vt lõik 4.2).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 kognaatretseptoritega koostoimides pärssida CYP450 ensüümide ja ravimite transporterite moodustumist, kuid raske refraktaarse eosinofiilse astma korral on süsteemsete proinflammatoorsete markerite tõus minimaalne ja puuduvad tõendid IL-5 retseptor alfa ekspressiooni kohta hepatotsüütidel. Võimalust 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'ga 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 eosinofiilne astma

Raske refraktaarse eosinofiilse astma platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes olid ravi ajal kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed peavalu (20%), süstekoha reaktsioonid (8%) ja seljavalu (6%).

CRSwNP

Platseebokontrolliga uuringus CRSwNP patsientidel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal peavalu (18%) ja seljavalu (7%).

EGPA

Platseebokontrolliga uuringus EGPAga patsientidel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (32%), süstekoha reaktsioonid (15%) ja seljavalu (13%). Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% EGPA patsientidest.

HES

Platseebokontrolliga uuringus HESiga patsientidel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (13%), kuseteede infektsioon (9%), süstekoha reaktsioonid ja pürektsia (kumbki 7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud platseebokontrolliga raske eosinofiilse astma uuringutes patsientidel, kes said 100 mg mepolizumabi subkutaanselt (s.c.) (n=263), randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga 52-nädalases uuringus CRSwNP patsientidel, kes said 100 mg mepolizumabi s.c. (n=206), EGPA patsientidel, kes said 300 mg mepolizumabi s.c. (n=68), topeltpimedas platseebokontrolliga 32-nädalases uuringus HES-iga patsientidel, kes said 300mg mepolizumabi s.c. (n=54) ning turuletulekujärgselt spontaansete teatiste põhjal. Ohutusandmed on saadud ka avatud jätku-uuringutest raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat). Mepolizumabi ohutusprofiil 20-nädalases avatud jätku-uuringus osalenud HES-iga patsientidel (n=102) oli sarnane olulises platseebokontrolliga uuringus osalenud patsientide ohutusprofiiliga.

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
---------------------	--------------	-----------------

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Alumiste hingamisteede infektsioon Kusetee infektsioon Farüingiit Herpes zoster**	Sage Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (süsteemsed allergilised reaktsioonid)* Anafülaksia**	Sage Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus	Sage
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ekseem	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu Artralgia**	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 raske eosinofiilse astma uuringutes. 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 raske eosinofiilse astma uuringutes osalenud patsientidel olid lööve, õhetus ja lihaskrambid; neid ilminguid kirjeldati harva ja vähem kui 1%-l isikutest, kes said mepolizumabi annuses 100 mg subkutaanselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süsteemsed reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid CRSwNP puhul

52-nädalases platseebokontrolliga uuringus teatati süsteemsetest allergilistest (I tüüpi ülitundlikkus)reaktsioonidest 2 patsiendil (<1%) mepolizumabi 100 mg saanud rühmas ja mitte ühelgi patsiendil platseeborühmas. Muudest süsteemsetest reaktsioonidest ei teatanud ükski patsient mepolizumabi 100 mg saanud rühmas ja 1 patsient (<1%) platseeborühmas.

Süsteemsed reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid EGPA-ga.

52-nädalases platseebokontrolliga uuringus oli süsteemseid (allergilisi ja mitteallergilisi) reaktsioone kogenud patsientide osakaal 6% mepolizumabi 300 mg saanud rühmas ja 1% platseeborühmas. Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% patsientidest 300 mg mepolizumabi saanud rühmas ja 1% patsientidest platseeborühmas. Süsteemsetest mitteallergilistest reaktsioonidest (angioödeem) teatas 1 (1%) patsient 300 mg mepolizumabi saanud rühmas ja mitte ükski patsient platseeborühmas.

Süsteemsed reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid HESi puhul

32-nädalases platseebokontrolliga uuringus teatati 1 patsiendil (2%) süsteemsest (muust) reaktsioonist 300 mg mepolizumabi saanud rühmas (multifokaalne nahareaktsioon) ja ühelgi patsiendil platseeborühmas.

Lokaalsed süstekoha reaktsioonid

Raske eosinofiilne astma

Platseebokontrolliga uuringutes oli lokaalsete süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 100 mg mepolizumabi ja platseebo 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.

CRSwNP

Platseebokontrolliga uuringus esines paikseid süstekoha reaktsioone (nt erüteem, sügelus) 2%-l patsientidest, kes said mepolizumabi 100 mg, võrreldes <1%-ga platseebot saanud patsientidest.

EGPA

Platseebokontrolliga uuringus esines paikseid süstekoha reaktsioone (nt valu, erüteem, turse) 15% patsientidel, kes said mepolizumabi 300 mg, võrreldes 13% patsientidega, kes said platseebot.

HES

Platseebokontrolliga uuringus esines paikseid süstekoha reaktsioone (nt põletustunne, sügelus) 7% patsientidel, kes said mepolizumabi 300 mg, võrreldes 4% patsientidega, kes said platseebot.

Lapsed

Raske eosinofiilne astma

Neljas 24...52-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringus osales kolmkümmend seitse noorukit (vanuses 12...17 aastat) (25 noorukit said mepolizumabi intravenoosselt või subkutaanselt). Avatud uuringus osalenud kolmkümmend kuus last (vanuses 6...11 aastat) said mepolizumabi subkutaanselt 12 nädala vältel. Pärast 8-nädalast ravikatkestust said 30 nendest patsientidest mepolizumabi veel 52 nädala jooksul. Ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

HES

Neli noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat osalesid platseebokontrolliga uuringus 200622, üks nooruk sai 300 mg mepolizumabi ja 3 noorukit said 32 nädala jooksul platseebot. Kõik 4 noorukit jätkasid 20-nädalast avatud pikendusuuringut 205203 (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Raske eosinofiilne astma

Pärast 100 mg annuse subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul vähenes raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (täiskasvanutel/noorukitel) vere eosinofiilide arv ravieelselt geomeetriliselt keskmiselt väärtuselt 290 rakku/ μ l väärtuseni 40 rakku/ μ l 32. nädalal (n=182); see on 84% vähenemine võrreldes platseeboga. Selline vere eosinofiilide arvu languse ulatus püsis raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan avatud jätku-uuringutes oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat).

Pärast mepolizumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul oli raske refraktaarse eosinofiilse astmaga 6...11-aastastel lastel vere eosinofiilide arv 52. nädalal vähenenud ravieelselt geomeetriliselt keskmiselt väärtuselt 306 rakku/ μ l (n=16) väärtuseni 48 rakku/ μ l (n=15) pärast 40 mg manustamist (kehakaalu < 40 kg puhul) ja väärtuselt 331 rakku/ μ l väärtuseni 44 rakku/ μ l (n=10) pärast 100 mg manustamist (kehakaalu $\geq$ 40 kg puhul); vähenemine võrreldes algväärtusega oli vastavalt 85% ja 87%.

Täiskasvanutel, noorukitel ja lastel täheldati sellise suurusjärgu vähenemist 4 ravinädala jooksul.

CRSwNP

CRSwNP-ga patsientidel vähenes pärast 100 mg mepolizumabi annuse manustamist subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul vere eosinofiilide arv algtasemel kuni 52. nädalani 390st (n=206) kuni 60 rakku/ μ l (n=126), mis vastab geomeetrilisele keskmisele vähenemisele 83% võrreldes platseeboga. Selline vähenemise ulatus täheldati 4 ravinädala jooksul ja see püsis kogu raviperioodi 52 nädala jooksul.

EGPA

EGPaga patsientidel vähenes vere eosinofiilide arv pärast 300 mg mepolizumabi annust, mida manustati 52 nädala jooksul iga 4 nädala järel subkutaanse manustamise teel, 52. nädalaks 38 rakku/ μ l (n=64) võrreldes geomeetrilise keskmisega 177 (n=68). Võrreldes platseeboga oli geomeetriline keskmine vähenemine 83% ja selline vähenemise ulatus täheldati 4 ravinädala jooksul.

HES

HES-ga patsientidel (täiskasvanud/ noorukid) täheldati pärast 300 mg mepolizumabi annuse manustamist subkutaanselt iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul vere eosinofiilide vähenemist 2 ravinädala jooksul. 32. nädalal vähenes vere eosinofiilide arv geomeetriliselt keskmiselt 1460 (n=54) kuni 70 rakku/ μ l (n=48) ning võrreldes platseeboga täheldati geomeetrilist keskmist vähenemist 92%. Selline vähenemise ulatus püsis veel 20 nädalat patsientidel, kes jätkasid ravi mepolizumabiga avatud pikendusuuringus.

Immunogeensus

Raske eosinofiilne astma, CRSwNP, EGPA ja HES

Kooskõlas ravi eesmärgil kasutatavate valkude ja peptiidide potentsiaalselt immunogeensete omadustega võivad patsientidel ravi järgselt tekkida antikehad mepolizumabi vastu.

Platseebokontrolliga raske refraktoorse eosinofiilse astma uuringutes avastati vähemalt ühe 100 mg subkutaanse mepolizumabi annuse manustamise järgselt mepolizumabi vastased antikehad 15 täiskasvanul ja noorukil 260-st (6%), 6/196 (3%) CRSwNP -ga täiskasvanust, keda raviti 100 mg annusega, 1/68 (<2%) EGPA -ga täiskasvanust, keda raviti 300 mg annusega, ja 1/53 (2%) HES -iga ravitud täiskasvanutest ja noorukitest, keda raviti 300 mg mepolizumabi annusega.

Raske refraktoorse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan avatud jätku-uuringutes oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat) või HES -ga patsientidel (n = 102), keda raviti 20 nädala jooksul, oli mepolizumabi immunogeensusu profiil sarnane platseebokontrolliga uuringutes täheldatuga.

Raske refraktoorse eosinofiilse astmaga 6...11-aastastel lastel avastati vähemalt ühe mepolizumabi 40 mg (kehakaalu < 40 kg puhul) või 100 mg annuse (kehakaalu $\geq$ 40 kg puhul) subkutaanse manustamise järgselt mepolizumabi vastased antikehad 2 lapsel 35-st (6%) uuringu lühikese algfaasi jooksul. Uuringu pikaajalise faasi jooksul ei tuvastatud ühelgi lapsel mepolizumabi vastaseid antikehi. Neutraliseerivad antikehad leiti ühel täiskasvanud uuritaval kellel on raske refraktoorne eosinofiilne astma ja ei leitud neil kellel oli CRSwNP, EGPA või HES. 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

Raske eosinofiilne astma

Mepolizumabi efektiivsust raske refraktoorse 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 antagoniste, pikatoimelisi muskariinireseptorite antagoniste (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 kortikosteroidi annuse vähendamise 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 mitmekeskuseline 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. Esmase 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
Teisesed 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 toimet oli suurem suurema vere eosinofiilide arvuga patsientidel.

Tabel 3: Kliiniliselt oluliste ägenemiste esinemissageduse kombineeritud analüüs ravieelse vere eosinofiilide arvu järgi raske 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 prednisooniga 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 prednisooni 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 ravieelsega (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%)
Šansside suhe (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-väärtus	0,008	
Teiseseid 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	
Ravieelsega 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	

Raske refraktaarse eosinofiilse astma avatud jätku-uuringud MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) ja 201312 (COSMEX)

Raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan avatud jätku-uuringutes MEA115666, MEA115661 ja 201312 oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat), oli mepolizumabi pikaajaline efektiivsusprofiil üldiselt kooskõlas kolmes platseebokontrolliga uuringus täheldatuga.

Krooniline ninakõrvalkoopapõletik koos ninapolüüpidega (CRSwNP)

Uuring 205687 (SYNAPSE) oli 52-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles hinnati 407 patsienti vanuses 18 aastat ja vanemad, kellel oli CRSwNP. Uuringus osalevatel patsientidel pidi ninaobstruktsiooni VAS (visuaalne analoogskaala) sümptomite skoor olema >5 maksimaalsest 10-st, üldine VAS-sümptomite skoor >7 maksimaalsest 10-st ja endoskoopiline kahepoolne NP skoor ≥5 maksimaalsest 8-st (minimaalne skoor 2 mõlemas ninasõõrmes). Patsientidel peab olema olnud vähemalt üks eelnev nina polüüptide operatsioon eelneva 10 aasta jooksul. Patsiendid said 100 mg mepolizumabi või platseebo annust, mida manustati subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks intranasaalsele kortikosteroidravile.

Esmased kaastulemusnäitajad olid muutus võrreldes algtasemega kogu endoskoopilise NP-skoori osas 52. nädalal ja muutus võrreldes algtasemega keskmise ninaobstruktsiooni VAS-skoori osas nädalate 49...52 jooksul. Peamine teisene tulemusnäitaja oli aeg kuni esimese NP operatsioonini kuni 52.

nädalani (operatsioonina käsitleti mis tahes protseduuri, mis hõlmab tegevust, mille tulemuseks on sisselõige ja kudede eemaldamine [nt polüpektomia] ninaõõrmes). Mepolizumabi saanud patsientidel paranes (vähenes) 52. nädalal oluliselt rohkem endoskoopiline NP üldskoor ja ninaobstruktsiooni VAS-skoor nädalate 49...52 jooksul võrreldes platseeboga ning kõik sekundaarsed tulemusnäitajad olid statistiliselt olulised mepolizumabi kasuks (vt tabel 5 ja joonis 1).

Tabel 5: Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemuste kokkuvõte (ravikavatsuslik populatsioon).

	Platseebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Kaasnevad esmased tulemusnäitajad		
Endoskoopiline koguskoor 52. nädalal ^a		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	0,0	-1,0
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥1-punktiline paranemine, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punktiline paranemine, n (%)	26 (13)	74 (36)
Ninaobstruktsiooni VAS-skoor (49.-52. nädal) ^a		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	-0,82	-4,41
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
>1-punktiline paranemine, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punktiline paranemine, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Peamised teiseseid tulemusnäitajad		
Aeg esimese nina polüüptide operatsioonini		
Operatsiooniga osalejad	46 (23)	18 (9)
Riskisuhe (mepolizumab/platseebo) (95% CI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-väärtus ^e		0,003
Muud teiseseid tulemusnäitajad		
Üldine VAS-skoor (nädalad 49-52) ^a		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	-0,90	-4,48
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥2,5-punktiline paranemine (%) ^f	40	64
SNOT-22 koguskoor 52. nädalal ^{a, g}		
n	198	205
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	-14,0	-30,0
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥28-punktiline paranemine (%) ^f	32	54

Patsiendid, kes vajasisid süsteemseid kortikosteroide ninapolüüpide tõttu kuni 52. nädalani.		
Patsientide arv, kellel olin ≥ 1 ravikuur	74 (37)	52 (25)
Tõenäosuse määr võrreldes platseeboga (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-väärtus ^b		0,020
Kombineeritud VAS-skoor - ninasümptomid (49. kuni 52. nädal)^{a, i}		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	-0,89	-3,96
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2 -punktiline paranemine (%) ^f	40	66
Lõhnataju kadumise VAS-skoor (49-52. nädal)^a		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	0,00	-0,53
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,8)
≥ 3 -punktiline paranemine (%) ^f	19	36

^a Patsientidele, kellel oli enne visiiti ninaoperatsioon/sinuplastika, määrati nende halvim täheldatud tulemus enne ninaoperatsiooni/sinuplastikat. Neile, kes loobusid uuringust ilma ninaoperatsiooni/sinuplastikata, määrati nende halvim täheldatud skoor enne uuringust loobumist.

^b Põhineb Wilcoxon'i ristsumma testil.

^c Kvantiilregressioon koos ravigrupi, geograafilise piirkonna, algskoori ja log(e) algtaseme eosinofiilide arvuga.

^d Ninaobstruktsiooni VAS-i kolme punkti paranemine on määratletud kui oluline muutus patsiendisese hindamise puhul.

^e Hinnatud Coxi proportsionaalse ohumudeli alusel, mille kovariandid on järgmised: ravigrupp, geograafiline piirkond, algtaseme endoskoopiline koguskoor (tsentraalselt loetud), algtaseme ninaobstruktsiooni VAS, log(e) algtaseme eosinofiilide arv veres ja varasemate operatsioonide arv (1, 2, >2 kui ordinaalväärtus).

^f Paranemise künnis on määratletud kui selle hinnangu jaoks oluline patsiendisese muutuse väärtus.

^g Paranemist on täheldatud kõigis 6 CRSwNPga seotud sümptomite ja mõju valdkonnas.

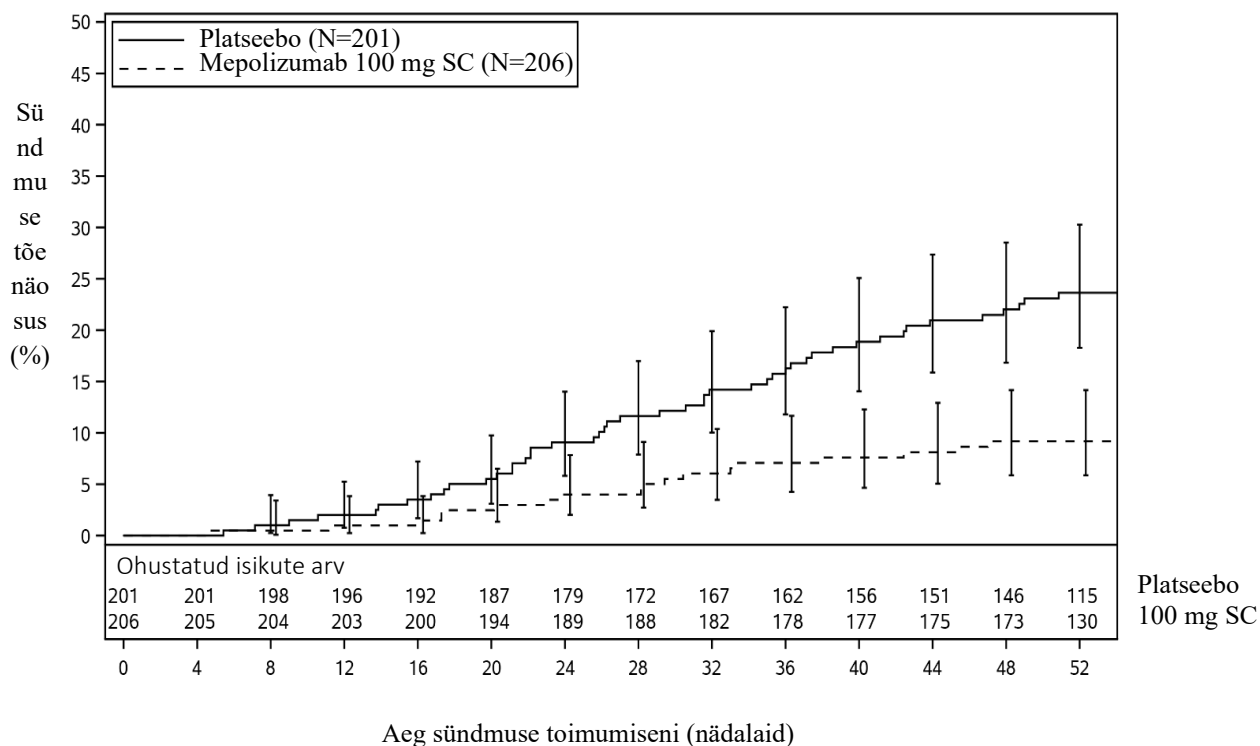
^h Analüüs, milles kasutati logistilist regressioonimudelit koos kovariantidega, mille hulka kuulusid ravigrupp, geograafiline piirkond, ninakinnisuse OCS-kuuuri arv viimase 12 kuu jooksul (0, 1, >1 kui ordinaal), algtasemel endoskoopiliste ninapolüüpide koguskoor (tsentraalselt loetud), algtasemel ninakinnisuse VAS-skoor ja log(e) algtasemel eosinofiilide arv veres.

ⁱ Ninaobstruktsiooni, ninavooluse, lima kurgus ja lõhnataju kadumise kombineeritud VAS-skoor.

Aeg esimese NP operatsioonini

52-nädalase raviperioodi jooksul oli mepolizumabi grupi patsientidel väiksem tõenäosus läbida NP-operatsioon kui platseeborühma patsientidel. Operatsiooni risk oli raviperioodi jooksul oluliselt väiksem, 57% võrra mepolizumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseebo rühmaga (riskitiheduste suhe: 0,43; 95% CI 0,25; 0,76; p=0,003).

Joonis 1: Kaplan Meier'i kõver aja kohta esimese nina polüüpide operatsioonini



Post-hoc analüüs operatsiooniga patsientide osakaalu kohta näitas, et operatsiooni tõenäosus vähenes 61% võrreldes platseeboga (OR: 0,39, 95% CI: 0,21; 0,72; $p=0,003$).

CRSwNP patsiendid, kellel on kaasuv astma

289 (71%) kaasuva astmaga patsiendi puhul näitasid eelspetsifitseeritud analüüsid, et mepolizumabi 100 mg saanud patsientide puhul paranesid kaasuvad tulemusnäitajad, mis olid kooskõlas üldpopulatsioonis täheldatud paranemisega võrreldes platseeboga. Lisaks paranes nendel patsientidel 52. nädalal võrreldes algväärtusega astmakontroll, mõõdetuna astmakontrolli küsimustikuga (ACQ 5), mepolizumab 100 mg puhul võrreldes platseeboga rohkem (mediaanne muutus [Q1, Q3] vastavalt -0,80 [-2,20; 0,00] ja 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

MEA115921 oli randomiseeritud, topeltpeime, platseebokontrolliga 52-nädalane uuring, milles hinnati 136 EGPAga täiskasvanud patsienti, kellel esines retsiidiivne või refraktaarne haigus ja kes said stabiilset suukaudset kortikosteroidravi (OCS; $\geq 7,5$ kuni 50 mg prednisolooni/prednisooni ööpäevas) koos stabiilse immunosupressiooniga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. Uuringu ajal oli lubatud muu standardne taustaravi. Viiskümmend kolm protsenti ($n=72$) said samaaegselt ka stabiilset immunosupressiivset ravi. Uuringust MEA115921 jäeti välja patsiendid, kellel oli elundit ohustav või eluohtlik EGPA.

Patsiendid said kas 300 mg mepolizumabi või platseebo annust, mida manustati subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks prednisoloonile/prednisoonile koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta. OCS annust vähendati uurija äranägemisel.

Remissioon

Esmased kaastulemusnäitajad olid remissiooni kogupikkus, mis oli määratletud kui Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoor (BVAS) = 0 ja prednisolooni/rednisooni annus ≤ 4 mg/ööpäevas, ning remissioonis olevate patsientide osakaal nii 36 kui ka 48 ravinädalal. BVAS=0 tähendab, et aktiivne vaskuliit puudub.

Võrreldes platseeboga saavutasid 300 mg mepolizumabi saanud patsiendid oluliselt pikema remissiooniaja. Lisaks saavutas võrreldes platseeboga oluliselt suurem osa mepolizumabi 300 mg saavatest patsientidest remissiooni nii 36. kui ka 48. nädalal (tabel 6).

Mõlema kaasneva tulemusnäitaja puhul, võrreldes platseeboga, oli mepolizumabi 300 mg ravi järgselt täheldatud soodne mõju olemas sõltumata sellest, kas patsiendid said lisaks kortikosteroididele ka immunosupressiivset ravi.

Kasutades sekundaarse tulemusnäitaja remissiooni määratlust BVAS=0 pluss prednisoloon/prednisoon $\leq 7,5$ mg/ööpäevas, said mepolizumabi 300 mg saanud patsiendid ka oluliselt rohkem remissioonis oldud aega ($p < 0,001$) ning suurem osa patsientidest oli remissioonis nii 36. kui ka 48. nädalal ($p < 0,001$) võrreldes platseeboga.

Tabel 6: Kaasnevate tulemusnäitajate analüüs

	Patsientide arv (%)	
	Platseebo N=68	Mepolizumab 300mg N=68
Akumuleeritud remissiooniaja kestus üle 52 nädala		
0	55 (81)	32 (47)
>0 kuni <12 nädalat	8 (12)	8 (12)
12 kuni <24 nädalat	3 (4)	9 (13)
24 kuni <36 nädalat	0	10 (15)
³ 36 nädalat	2 (3)	9 (13)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-väärtus	---	<0,001
Patsiendid, kes olid remissioonis 36. ja 48. nädalal.	2 (3)	22 (32)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-väärtus	---	<0,001

Tõenäosuse suhe >1 soosib mepolizumabi. Remissioon: BVAS=0 ja OCS annus ≤ 4 mg/ööpäevas.

Relaps

Võrreldes platseeboga oli mepolizumabi 300 mg saavatel patsientidel aeg esimese retsidiivini oluliselt pikem ($p < 0,001$). Lisaks vähenes mepolizumabi saavatel patsientidel võrreldes platseeboga 50% võrra retsidiivide arv: vastavalt 1,14 vs 2,27.

Suukaudsete kortikosteroidide kasutamise vähendamine

Mepolizumabiga ravitud patsientidel oli keskmine ööpäevane OCS nädalate 48...52 jooksul märkimisväärselt madalam võrreldes platseebot saanud patsientidega. Nädalate 48...52 jooksul saavutasid 59% ja 44% mepolizumabiga ravitud patsientidest keskmise ööpäevase OCS-annuse 7,5 mg ja 4 mg, võrreldes 33% ja 7% platseeborühmas. 18% patsientidest mepolizumabi rühmas suutsid OCS-i täielikult ära jätta võrreldes 3%-ga platseeborühmas.

Astma kontrolli küsimustik - 6 (ACQ-6)

Mepolizumabiga ravitud patsientidel paranes nädala 49...52 jooksul keskmine ACQ 6 skoor märkimisväärselt võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Hüper eosinofiilne sündroom (HES)

Uuring 200622 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 32-nädalane uuring, milles hinnati 108 ≥ 12 -aastast patsienti, kellel oli HES. Patsiendid said 300 mg mepolizumabi või platseebot

subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel, jätkates samal ajal HES-ravi. Uuringus 200622 hõlmas HES-ravi muu hulgas OCS, immunosupressiivset, tsütotoksilist ravi või muud HES-iga seotud sümptomaatilist ravi, nagu omeprasool, kuid ei olnud sellega piiratud.

Uuringusse kaasatud patsientidel oli viimase 12 kuu jooksul esinenud vähemalt kaks HES-puhangut ja nende eosinofiilide arv veres oli sõeluuringu ajal ≥ 1000 rakku/L. Patsiendid, kes olid FIP1L1-PDGFR α kinaasipositiivsed, jäeti uuringust välja.

Uuringu 200622 esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel esines 32-nädalase raviperioodi jooksul HES-puhang. HES-i ägenemist defineeriti kui HES-i kliiniliste tunnuste ja sümptomite halvenemist, mille tagajärjel oli vaja suurendada OCS-i või suurendada/lisada tsütotoksilist või immunosupressiivset HES-ravi või saada pimesi aktiivset OCS-i vere eosinofiilide suurenemise tõttu (≥ 2 korral).

Esmase analüüsi käigus võrreldi patsiente, kellel esines HES-i ägenemine või kes loobusid uuringust, mepolizumabi ja platseebo ravigrupis. 32-nädalase raviperioodi jooksul esines 300 mg mepolizumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga 50% vähem HES-i ägenemist või uuringust väljalangemist; vastavalt 28% *versus* 56% (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (vt tabel 7).

Teised tulemusnäitajad olid aeg esimese HES-puhangu tekkimiseni, nende patsientide osakaal, kellel esines HES-puhang 20. kuni 32. nädalani, HES-puhangute määr ja väsimuse raskusastme muutus võrreldes algtasemega. Kõik sekundaarsed tulemusnäitajad olid statistiliselt olulised ja toetasid esmast tulemusnäitajat (vt joonis 2 ja tabel 8).

Tabel 7: Primaarse tulemusnäitaja/analüüsi tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis (uuring 200622).

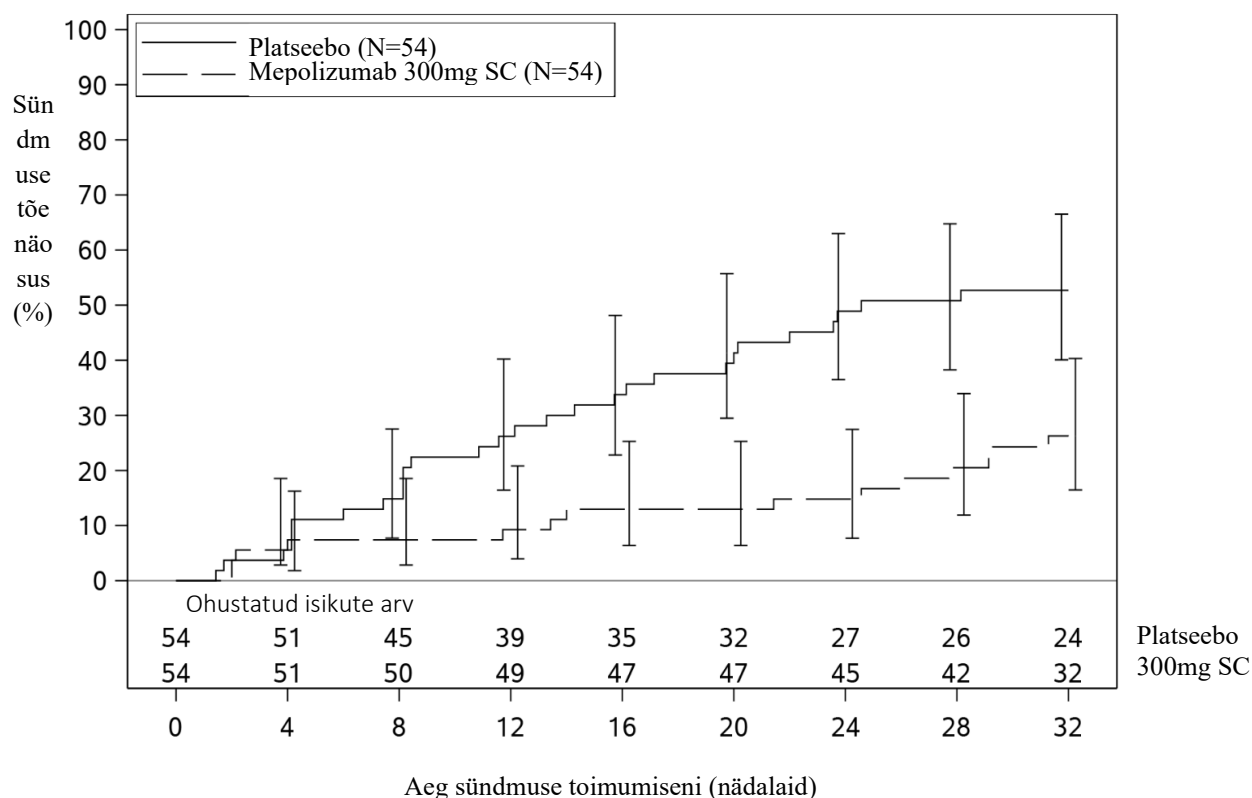
	Mepolizumab 300 mg N= 54	Platseebo N= 54
Patsientide osakaal, kellel esines HES-puhanguid		
Patsiendid, kellel esines ≥ 1 HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	15 (28)	30 (56)
Patsiendid, kellel oli ≥ 1 HES-puhang (%)	14 (26)	28 (52)
Patsiendid, kellel ei olnud HES-puhangut ja kes loobusid (%)	1 (2)	2 (4)
Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-väärtus	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Aeg esimese ägenemiseni

Patsientidel, kes said 300 mg mepolizumabi, oli võrreldes platseeboga oluliselt pikem aeg esimese HES-puhangu tekkimiseni. Nucala'ga ravitud patsientidel oli esimese HES-puhangu tekkerisk raviperioodi jooksul 66% madalam võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe: 0,34; 95% CI 0,18; 0,67; $p=0,002$).

Joonis 2: Kaplan Meieri kõver esimese HES-ägenemise tekkeni kulunud aja kohta



Tabel 8: Teiste sekundaarsete tulemusnäitajate tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis (uuring 200622).

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Platseebo N= 54
HES-puhangud 20. nädalal ja kuni 32. nädalani (kaasa arvatud).		
Patsiendid, kellel esines ≥ 1 HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	9 (17)	19 (35)
Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
CMH p-väärtus	0,02	
HES-ägenemiste määr		
Hinnanguline keskmine määr aastas	0,50	1,46
Suhtarv (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test p-väärtus	0,002	
Väsimuse raskusastme muutus võrreldes algtasemega, mis põhineb lühikese väsimusuuringu (BFI) punktil 3 (halvim väsimuse tase viimase 24 tunni jooksul) 32. nädalal. ^b		
Mediaan muutus BFI kirje 3	-0,66	0,32
Võrdlus (mepolizumab vs. platseebo) Wilcoxon Rank Sum Test p-väärtus	0,036	

^amäär suhe <1 soosib mepolizumabi.

^bpatsiendid, kelle kohta puuduvad andmed, on lisatud halvima täheldatud väärtusega. BFI punkt 3 skaala: 0 = väsimus puudub kuni 10 = nii halb kui võimalik ette kujutada.

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Avatud pikendusuuring (OLE)

Uuring 205203 oli uuringu 200622 20-nädalane avatud pikendusuuring. HES-ravi lubati kohandada vastavalt kohalikule ravistandardile, säilitades samal ajal mepolizumabiga ravi annuses 300 mg alates 4. nädalast. Selles uuringus püsis uuringus 200622 täheldatud HES-puhangute vähenemise mõju mepolizumabiga ravi saavatel patsientidel, kes jätkasid ravi mepolizumabiga uuringus 205203, kus 94% (47/50) patsientidest ei esinenud puhanguid.

72 patsienti, kes vajasisid OCS-i 0. kuni 4. nädalal, saavutas 28% patsientidest keskmise ööpäevase OCS-i annuse $\geq 50\%$ -lise vähenemise 16. kuni 20. nädalal.

Lapsed

Raske refraktaarne eosinofiilne astma

Uuringus MEA115588 ja topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 200862 osales 34 noorukit (vanuses 12...17 aastat). Nendest 34 uuringualusest 12 said platseebot, 9 75 mg mepolizumabi intravenoosselt ja 13 100 mg subkutaanselt. Nende uuringute kombineeritud analüüsi põhjal täheldati noorukitel mepolizumabiga ravi järgselt kliiniliselt oluliste ägenemiste 40% vähenemist võrreldes platseeboga (esinemissageduste suhe 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

6-17-aastaste laste ja noorukite kohta puuduvad kliinilised andmed.

HES

Uuringus 200622 osales neli noorukit (12...17-aastased); üks nooruk sai mepolizumabi 300 mg ja 3 noorukit said 32 nädala jooksul platseebot. Ühel noorukil, keda raviti 32-nädalases uuringus 200622 mepolizumabiga, ei esinenud HES-i ägenemist. Kõik 4 noorukit, kes lõpetasid uuringu 200622, jätkasid 20-nädalase avatud pikendusuuringuga 205203, kus ühel noorukil neljast esines üks HES-puhang.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ravimi subkutaanset manustamist astmaga ja CRSwNPga patsientidele oli mepolizumabil annusevahemikus 12,5 mg...250 mg ligikaudu annusega proportsionaalne farmakokineetika. Mepolizumabi 300 mg subkutaansel manustamisel oli süsteemne ekspositsioon ligikaudu kolm korda suurem kui 100 mg mepolizumabi süsteemsel manustamisel. Pärast 100 mg subkutaanse üksikannuse manustamist tervetele isikutele oli mepolizumabi süsteemne ekspositsioon võrreldav ravimvormide vahel.

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 intravenoosset 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 veenisest 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.

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.

Lapsed

Raske eosinofiilne astma ja HES

Lastelt (59 eosinofiilse ösofagiidiga lapselt ja 55 raske refraktaarse eosinofiilse astmaga lapselt ja 1 HESga 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 refraktaarse eosinofiilse astmaga või HESiga noorukitel oli kooskõlas täiskasvanutel täheldatuga (vt lõik 4.2).

Farmakokineetikat lastel pärast ravimi subkutaanset manustamist raske refraktaarse eosinofiilse astmaga 6...11-aastastele lastele uuriti 12-nädalases avatud kontrollita uuringus. Farmakokineetika lastel oli üldjoontes samasugune nagu täiskasvanutel ja noorukitel, kohandatuna kehakaalu ja biosaadavuse järgi. Absoluutne subkutaanne biosaadavus tundub olevat täielik võrreldes täiskasvanutel ja noorukitel täheldatud 76%-ga. Ekspositsioon pärast 40 mg (kehakaalu < 40 kg puhul) või 100 mg (kehakaalu $\geq$ 40 kg puhul) subkutaanset manustamist oli 1,32 ja 1,97 korda suurem täiskasvanutel 100 mg manustamise järgselt täheldatust. 6...11-aastastele lastele (kehakaalu vahemik 15...70 kg) iga 4 nädala järel manustatava 40 mg subkutaanse annustamisskeemi uurimiseks kasutatud farmakokineetilise modelleerimise ja

simulatsiooni alusel prognoositakse, et selle annustamiskseemi puhul on ravimi ekspositsioon keskmiselt 38% täiskasvanute 100 mg manustamise järgest. Mepolizumabi laia terapeutilise indeksi tõttu peetakse seda annustamisskeemi sobivaks.

EGPA

Mepolizumabi farmakokineetika EGPAga lastel (6...17-aastased) prognoositi modelleerimise ja simulatsiooni abil, mis põhines farmakokineetikal teiste eosinofiilsete haiguste puhul ning on eeldatavasti kooskõlas rasket eosinofiilset astmat põdevatel lastel täheldatud farmakokineetikaga. Soovitav annus ...-11-aastastel lastel 15...70 kg kaaluvahemikus ennustab, et ekspositsioon jääks 300 mg puhul keskmiselt 26% ulatuses täiskasvanute omast.

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 väärengute 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
Sidrunhappemonohüdraat
Polüsorbaat 80
Dinaatriumedetaat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Vajadusel võib pen-süstli või süstli(d) külmkapist välja võtta ja hoida seda avamata pakendis kuni 7 päeva toatemperatuuril (kuni 30°C) valguse eest kaitstult. Kui pakendit hoitakse väljaspool külmkappi üle 7 päeva, tuleb see minema visata.

Pen-süstlit või süstlit (süstleid) tuleb kasutada 8 tunni jooksul pärast pakendi avamist. Kui ravimit ei manustata 8 tunni jooksul, tuleb see minema visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis

1 ml lahust fikseeritud (roostevabast terasest) nõelaga I tüüpi klaasist süstlas, mis on pen-süstlis.

Pakendi suurused:

1 pen-süstel

Mitmikpakend, mis sisaldab 3 pen-süstlit (kolme 1 pen-süstliga pakendit).

Mitmikpakend, mis sisaldab 9 pen-süstlit (üheksa 1 pen-süstliga pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Nucala 100 mg süstelahus süstlis

1 ml lahust fikseeritud (roostevabast terasest) nõela ja passiivse nõelakaitsega varustatud I tüüpi klaasist süstlis.

Pakendi suurused:

1 süstel

Mitmikpakend, mis sisaldab 3 süstlit (kolme 1 süstliga pakendit).

Mitmikpakend, mis sisaldab 9 süstlit (üheksa 1 süstliga pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Nucala 40 mg süstelahus süstlis

0,4 ml lahust fikseeritud nõela (roostevabast terasest) ja passiivse nõelakaitsega varustatud 1 ml I tüüpi klaasist süstlis.

Pakendi suurused:

1 süstel

Mitmikpakend, mis sisaldab 3 süstlit (kolme 1 süstliga pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Vedelik peab olema selge kuni opalestseeruv ning värvitu või kahvatukollane kuni kahvatupruun. Kui lahus on hägune, selle värvus on muutunud või see sisaldab võõrosakesi, ei tohi seda kasutada.

Pärast pen-süstli või süstli(te) külmpakist väljavõtmist laske sellel soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minutit enne Nucala süstimist.

Põhjalikud juhised pen-süstlis või süstli(te)s Nucala subkutaanseks manustamiseks on toodud pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/15/1043/003 1 pen-süstel
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pen-süstlit (mitmikpakend)
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) pen-süstlit (mitmikpakend)

Nucala 100 mg süstelahus süstlis

EU/1/15/1043/005 1 süstel
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) süstlit (mitmikpakend)
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) süstlit (mitmikpakend)

Nucala 40 mg süstelahus süstlis

EU/1/15/1043/009 1 süstel
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) süstlit (mitmikpakend)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. detsember 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nucala 100 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal 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

Raske eosinofiilne astma

Nucala on näidustatud raske refraktaarse eosinofiilse astma täiendavaks raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest (vt lõik 5.1).

Krooniline rinosinusiit koos nina polüüpididega (CRSwNP)

Nucala on näidustatud täiendava ravina koos intranasaalsete kortikosteroididega raske CRSwNPga täiskasvanud patsientide raviks, kelle puhul ravi süsteemsete kortikosteroididega ja/või operatsioon ei taga piisavat haiguse kontrolli.

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

Nucala on näidustatud täiendava ravina 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiveeruv-remiteeriv või refraktaarne eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA).

Hüper eosinofiilne sündroom (HES)

Nucala on näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kellel on ebapiisavalt kontrollitud hüper eosinofiilne sündroom ilma tuvastatava mittematoloogilise sekundaarse põhjuseta (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nucala't tohib välja kirjutada raske refraktaarse eosinofiilse astma, CRSwNP, EGPA või HES diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Annustamine

Raske eosinofiilne astma

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

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

Lapsed vanuses 6-11 aastat

Mepolizumabi soovitatav annus on 40 mg, mida manustatakse nahaaluselt 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.

CRSwNP

Täiskasvanud

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

Nucala on mõeldud pikaajaliseks raviks. Patsientidel, kellel ei ole pärast 24-nädalast ravi CRSwNP puhul ilmnenud ravivastust, võib kaaluda alternatiivset ravi. Mõned patsiendid, kellel on esialgne osaline ravivastus, võivad hiljem paraneda, kui ravi jätkatakse pärast 24 nädalat.

EGPA

Täiskasvanud ja noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad

Mepolizumabi soovitatav annus on 300 mg subkutaanselt manustatuna üks kord iga 4 nädala järel.

Mepolizumabi annustamist EGPA-ga lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat toetasid modelleerimis- ja simulatsioonandmed (vt lõik 5.2).

Lapsed vanuses 6...11 aastat kehakaaluga ≥ 40 kg

Mepolizumabi soovitatav annus on 200 mg subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel.

Lapsed vanuses 6...11 aastat kehakaaluga < 40 kg

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

Nucala on mõeldud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas, mis kindlaks tehtud arsti hinnangul patsiendi haiguse raskusastme ja sümptomite kontrolli paranemise kohta.

Patsientidel, kellel tekivad EGPA eluohtlikud ilmingud, tuleb samuti hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna Nucala't ei ole selles populatsioonis uuritud.

HES

Täiskasvanud

Mepolizumabi soovitatav annus on 300 mg subkutaanselt manustatuna üks kord iga 4 nädala järel.

Nucala on mõeldud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas, mis on kindlaks tehtud arsti hinnangul patsiendi haiguse raskusastme ja sümptomite kontrolli taseme kohta.

Patsientidel, kellel tekivad HES-i eluohtlikud ilmingud, tuleb samuti hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna Nucala't ei ole selles populatsioonis uuritud.

Patsientide erirühmad

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).

Lapsed

Raske eosinofiilne astma

Alla 6-aastased lapsed

Mepolizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Lapsed vanuses 6...17 aastat

Mepolizumabi annustamine raske refraktaarse eosinofiilse astmaga lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat on kindlaks määratud piiratud andmete põhjal, mis on saadud efektiivsus-, farmakokineetilistest ja farmakodünaamilistest uuringutest ning mida toetavad modelleerimise ja simulatsiooni andmed (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

CRSwNP alla 18-aastastel lastel

Ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel CRSwNP-ga lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

EGPA alla 6-aastastel lastel

Mepolizumabi ohutus ja efektiivsus ei ole alla 6-aastastel lastel tõestatud. Andmed puuduvad.

HES alla 18-aastastel lastel

Mepolizumabi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole kindlaks tehtud. Praegu olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitus annustamise kohta ei saa anda.

Manustamisviis

Nucala on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks ja seda peab manustama tervishoiutöötaja. Ravimit võib süstida õlavarre-, reie- või kõhupiirkonda. Annuste puhul, mis nõuavad rohkem kui ühte süsti, on soovitatav, et iga süst manustatakse vähemalt 5 cm kaugusel üksteisest

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

Iga mepolizumabi viaal tuleb ära kasutada ühel patsiendil ning viaali järele jäänud lahus tuleb minema visata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Astma ägenemised

Mepolizumabi ei tohi kasutada astma ägenemiste raviks.

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

Kortikosteroidid

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

Ülitundlikkus ja manustamisega seotud reaktsioonid

Mepolizumabi 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).

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele alustada sobivat ravi.

Parasitaarsed infektsioonid

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

Elundit ohustav või eluohtlik EGPA

Nucala't ei ole uuritud patsientidel, kellel on elundit ohustavad või eluohtlikud EGPA ilmingud (vt lõik 4.2).

Eluohtlik HES

Nucala't ei ole uuritud HESi eluohtlike ilmingutega patsientidel (vt lõik 4.2).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 ei mõjuta mepolizumabi farmakoloogilist toimet.

tase võib hepatotsüütidel olevate kognaatreseptoritega koostoimides pärssida CYP450 ensüümide ja ravimite transporterite moodustumist, kuid raske refraktaarse eosinofiilse astma korral on süsteemsete proinflammatoorsete markerite tõus minimaalne ja puuduvad tõendid IL-5 retseptor alfa ekspressiooni kohta hepatotsüütidel. Võimalust 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. Loomkatsetes 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'ga 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 eosinofiilne astma

Raske refraktaarse eosinofiilse astma platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes olid ravi ajal kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed peavalu (20%), süstekoha reaktsioonid (8%) ja seljavalu (6%).

CRSwNP

Platseebokontrolliga uuringus CRSwNP patsientidel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal peavalu (18%) ja seljavalu (7%).

EGPA

Platseebokontrolliga uuringus EGPAga patsientidel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (32%), süstekoha reaktsioonid (15%) ja seljavalu (13%). Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% EGPA patsientidest.

HES

Platseebokontrolliga uuringus HESiga patsientidel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (13%), kuseteede infektsioon (9%), süstekoha reaktsioonid ja pürektsia (kumbki 7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud platseebokontrolliga raske eosinofiilse astma uuringutes patsientidel, kes said 100 mg mepolizumabi subkutaanselt (s.c.) (n=263), randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga 52-nädalases uuringus CRSwNP patsientidel, kes said 100 mg mepolizumabi s.c. (n=206), EGPA patsientidel, kes said 300 mg mepolizumabi s.c. (n=68), topeltpimedas platseebokontrolliga 32-nädalases uuringus HES-iga patsientidel, kes said 300 mg mepolizumabi s.c. (n=54) ning turuletulekujärgselt spontaansete teatiste põhjal. Ohutusandmed on saadud ka avatud jätku-uuringutest raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat). Mepolizumabi ohutusprofiil 20-nädalases avatud jätku-uuringus osalenud HES-iga patsientidel (n=102) oli sarnane olulises platseebokontrolliga uuringus osalenud patsientide ohutusprofiiliga.

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	Sage
	Kuseteede infektsioon Farüngiit Herpes zoster**	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (süsteemsed allergilised reaktsioonid)*	Sage
	Anafülaksia**	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus	Sage
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ekseem	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavaalu Artralgia**	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 raske eosinofiilse astma uuringutes. 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 raske eosinofiilse astma uuringutes osalenud patsientidel 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

Süsteemsed reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid CRSwNP puhul

52-nädalases platseebokontrolliga uuringus teatati süsteemsetest allergilistest (I tüüpi ülitundlikkus) reaktsioonidest 2 patsiendil (<1%) mepolizumabi 100 mg saanud rühmas ja mitte ühelgi patsiendil platseeborühmas. Muudest süsteemsetest reaktsioonidest ei teatanud ükski patsient mepolizumabi 100 mg saanud rühmas ja 1 patsient (<1%) platseeborühmas.

Süsteemsed reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid EGPA-ga.

52-nädalases platseebokontrolliga uuringus oli süsteemseid (allergilisi ja mitteallergilisi) reaktsioone kogenud patsientide osakaal 6% mepolizumabi 300 mg saanud rühmas ja 1% platseeborühmas. Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% patsientidest 300 mg mepolizumabi saanud rühmas ja 1% patsientidest platseeborühmas. Süsteemsetest mitteallergilistest reaktsioonidest (angioödeem) teatas 1 (1%) patsient 300 mg mepolizumabi saanud rühmas ja mitte ükski patsient platseeborühmas.

Süsteemsed reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid HESi puhul

32-nädalases platseebokontrolliga uuringus teatati 1 patsiendil (2%) süsteemsest (muust) reaktsioonist 300 mg mepolizumabi saanud rühmas (multifokaalne nahareaktsioon) ja ühelgi patsiendil platseeborühmas.

Lokaalsed süstekoha reaktsioonid

Raske eosinofiilne astma

Platseebokontrolliga uuringutes oli lokaalsete süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 100 mg mepolizumabi ja platseebokontrolli 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.

CRSwNP

Platseebokontrolliga uuringus esines paikseid süstekoha reaktsioone (nt erüteem, sügelus) 2%-l patsientidest, kes said mepolizumabi 100 mg, võrreldes <1%-ga platseebot saanud patsientidest.

EGPA

Platseebokontrolliga uuringus esines paikseid süstekoha reaktsioone (nt valu, erüteem, turse) 15% patsientidel, kes said mepolizumabi 300 mg, võrreldes 13% patsientidega, kes said platseebot.

HES

Platseebokontrolliga uuringus esines paikseid süstekoha reaktsioone (nt põletustunne, sügelus) 7% patsientidel, kes said mepolizumabi 300 mg, võrreldes 4% patsientidega, kes said platseebot.

Lapsed

Raske eosinofiilne astma

Neljas 24...52-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringus osales kolmkümmend seitse noorukit (vanuses 12...17 aastat) (25 noorukit said mepolizumabi intravenoosselt või subkutaanselt). Avatud

uuringus osalenud kolmkümmend kuus last (vanuses 6...11 aastat) said mepolizumabi subkutaanselt 12 nädala vältel. Pärast 8-nädalast ravikatkestust said 30 nendest patsientidest mepolizumabi veel 52 nädala jooksul. Ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

HES

Neli noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat osalesid platseebokontrolliga uuringus 200622, üks nooruk sai 300 mg mepolizumabi ja 3 noorukit said 32 nädala jooksul platseebot. Kõik 4 noorukit jätkasid 20-nädalast avatud pikendusuuringut 205203 (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Raske eosinofiilne astma

Pärast 100 mg annuse subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul vähenes raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (täiskasvanutel/noorukitel) vere eosinofiilide arv ravieelselt geomeetriliselt keskmiselt väärtuselt 290 rakku/ μ l väärtuseni 40 rakku/ μ l 32. nädalal (n=182); see on 84% vähenemine võrreldes platseeboga.

Selline vere eosinofiilide arvu languse ulatus püsis raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan avatud jätku-uuringutes oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat).

Pärast mepolizumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul oli raske refraktaarse eosinofiilse astmaga 6...11-aastastel lastel vere eosinofiilide arv 52. nädalal vähenenud

ravieelselt geomeetriliselt keskmiselt väärtuselt 306 rakku/ μ l (n=16) väärtuseni 48 rakku/ μ l (n=15) pärast 40 mg manustamist (kehakaalu < 40 kg puhul) ja väärtuselt 331 rakku/ μ l väärtuseni 44 rakku/ μ l (n=10) pärast 100 mg manustamist (kehakaalu $\geq$ 40 kg puhul); vähenemine võrreldes algväärtusega oli vastavalt 85% ja 87%.

Täiskasvanutel, noorukitel ja lastel täheldati sellise suurusjärgu vähenemist 4 ravinädala jooksul.

CRSwNP

CRSwNP-ga patsientidel vähenes pärast 100 mg mepolizumabi annuse manustamist subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul vere eosinofiilide arv algtasemel kuni 52. nädalani 390st (n=206) kuni 60 rakku/ μ l (n=126), mis vastab geomeetrilisele keskmisele vähenemisele 83% võrreldes platseeboga. Selline vähenemise ulatus täheldati 4 ravinädala jooksul ja see püsis kogu 52 nädalase raviperioodi jooksul.

EGPA

EGPaga patsientidel vähenes vere eosinofiilide arv pärast 300 mg mepolizumabi annust, mida manustati 52 nädala jooksul iga 4 nädala järel subkutaanse manustamise teel, 52. nädalaks 38 rakku/ μ l (n=64) võrreldes geomeetrilise keskmisega 177 (n=68). Võrreldes platseeboga oli geomeetriline keskmine vähenemine 83% ja selline vähenemise ulatus täheldati 4 ravinädala jooksul.

HES

HES-ga patsientidel (täiskasvanud/ noorukid) täheldati pärast 300 mg mepolizumabi annuse manustamist subkutaanselt iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul vere eosinofiilide vähenemist 2 ravinädala jooksul. 32. nädalal vähenes vere eosinofiilide arv geomeetriliselt keskmiselt 1460 (n=54) kuni 70 rakku/ μ l (n=48) ning võrreldes platseeboga täheldati geomeetrilist keskmist vähenemist 92%. Selline vähenemise ulatus püsis veel 20 nädalat patsientidel, kes jätkasid ravi mepolizumabiga avatud pikendusuuringus.

Immunogeensus

Raske eosinofiilne astma, CRSwNP, EGPA ja HES

Kooskõlas ravi eesmärgil kasutatavate valkude ja peptiidide potentsiaalselt immunogeensete omadustega võivad patsientidel ravi järgselt tekkida antikehad mepolizumabi vastu.

Platseebokontrolliga raske refraktoorse eosinofiilse astma uuringutes avastati vähemalt ühe 100 mg subkutaanse mepolizumabi annuse manustamise järgselt mepolizumabi vastased antikehad 15 täiskasvanul ja noorukil 260-st (6%), 6/196 (3%) CRSwNP -ga täiskasvanust, keda raviti 100 mg annusega, 1/68 (<2%) EGPA -ga täiskasvanust, keda raviti 300 mg annusega, ja 1/53 (2%) HES -iga ravitud täiskasvanutest ja noorukitest, keda raviti 300 mg mepolizumabi annusega.

Raske refraktoorse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan avatud jätku-uuringutes oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat) või HES -ga patsientidel (n = 102), keda raviti 20 nädala jooksul, oli mepolizumabi immunogeensususe profiil sarnane platseebokontrolliga uuringutes täheldatuga.

Raske refraktoorse eosinofiilse astmaga 6...11-aastastel lastel avastati vähemalt ühe mepolizumabi 40 mg (kehakaalu < 40 kg puhul) või 100 mg annuse (kehakaalu $\geq$ 40 kg puhul) subkutaanse manustamise järgselt mepolizumabi vastased antikehad 2 lapsel 35-st (6%) uuringu lühikese algfaasi jooksul. Uuringu pikaajalise faasi jooksul ei tuvastatud ühelgi lapsel mepolizumabi vastaseid antikehi. Neutraliseerivad antikehad leiti ühel täiskasvanud uuritaval kellel on raske refraktoorne eosinofiilne astma ja ei leitud neil kellel oli CRSwNP, EGPA või HES. 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

Raske eosinofiilne astma

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), leukotrieni antagoniste, pikatoimelisi muskariinireseptorite antagoniste (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 kortikosteroidi annuse vähendamise 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 topeltpimedas 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 topeltpime platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega mitmekeskuseline 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. Esmase 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	
Teisesed 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 toimet oli suurem suurema vere eosinofiilide arvuga patsientidel.

Tabel 3: Kliiniliselt oluliste ägenemiste esinemissageduse kombineeritud analüüs ravieelse vere eosinofiilide arvu järgi raske 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)	---
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 prednisooniga 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 prednisooni 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 ravieelsega (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%)
Šansside suhe (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-väärtus	0,008	
Teiseseid 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	
Ravieelsega 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	

Raske refraktaarse eosinofiilse astma avatud jätku-uuringud MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) ja 201312 (COSMEX)

Raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan avatud jätku-uuringutes MEA115666, MEA115661 ja 201312 oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat), oli mepolizumabi pikaajaline efektiivsusprofiil üldiselt kooskõlas kolmes platseebokontrolliga uuringus täheldatuga.

Krooniline ninakõrvalkoopapõletik koos ninapolüüpidega (CRSwNP)

Uuring 205687 (SYNAPSE) oli 52-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles hinnati 407 patsienti vanuses 18 aastat ja vanemad, kellel oli CRSwNP. Uuringus osalevatel patsientidel pidi ninaobstruktsiooni VAS (visuaalne analoogskaala) sümptomite skoor olema >5 maksimaalsest 10-st, üldine VAS-sümptomite skoor >7 maksimaalsest 10-st ja endoskoopiline kahepoolne NP skoor ≥5 maksimaalsest 8-st (minimaalne skoor 2 mõlemas ninasõõrmes). Patsientidel peab olema olnud vähemalt üks eelnev nina polüüptide operatsioon eelneva 10 aasta jooksul.

Patsiendid said 100 mg mepolizumabi või platseebo annust, mida manustati subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks intranasaalsele kortikosteroidvile.

Kaasprimaarsed tulemusnäitajad olid muutus võrreldes algtasemega kogu endoskoopilise NP-skoori osas 52. nädalal ja muutus võrreldes algtasemega keskmise ninaobstruktsiooni VAS-skoori osas

nädalate 49-52 jooksul. Peamine teisene tulemusnäitajad oli aeg kuni esimese NP operatsioonini kuni 52. nädalani (operatsioonina käsitleti mis tahes protseduuri, mis hõlmab tegevust, mille tulemuseks on sisselõige ja kudede eemaldamine [nt polüpektomia] ninaõõrmes). Mepolizumabi saanud patsientidel paranes (vähenes) 52. nädalal oluliselt rohkem endoskoopiline NP üldskoor ja ninaobstruktsiooni VAS-skoor nädalate 49-52 jooksul võrreldes platseeboga ning kõik sekundaarsed tulemusnäitajad olid statistiliselt olulised mepolizumabi kasuks (vt tabel 5 ja joonis 1).

Tabel 5: Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemuste kokkuvõte (ravikavatsuslik populatsioon).

	Platseebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Kaasnevad esmased tulemusnäitajad		
Endoskoopiline koguskoor 52. nädalal ^a		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	0,0	-1,0
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥1-punktiline paranemine, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punktiline paranemine, n (%)	26 (13)	74 (36)
Ninaobstruktsiooni VAS-skoor (49.-52. nädal) ^a		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	-0,82	-4,41
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
>1-punktiline paranemine, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punktiline paranemine, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Peamised teiseseid tulemusnäitajad		
Aeg esimese nina polüüpide operatsioonini		
Operatsiooniga osalejad	46 (23)	18 (9)
Riskisuhe (mepolizumab/platseebo) (95% CI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-väärtus ^e		0,003
Muud teiseseid tulemusnäitajad		
Üldine VAS-skoor (nädalad 49-52) ^a		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	-0,90	-4,48
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥2,5-punktiline paranemine (%) ^f	40	64
SNOT-22 koguskoor 52. nädalal ^{a, g}		
n	198	205
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	-14,0	-30,0
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥28-punktiline paranemine (%) ^f	32	54

Patsiendid, kes vajasisid süsteemseid kortikosteroide ninapolüüpide tõttu kuni 52. nädalani.		
Patsientide arv, kellel olin ≥ 1 ravikuur	74 (37)	52 (25)
Tõenäosuse määr võrreldes platseeboga (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-väärtus ^b		0,020
Kombineeritud VAS-skoor - ninasümptomid (49. kuni 52. nädal)^{a, i}		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	-0,89	-3,96
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2 -punktiline paranemine (%) ^f	40	66
Lõhnataju kadumise VAS-skoor (49-52. nädal)^a		
Mediaanväärtus algtasemel (min, max)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Keskmine muutus võrreldes algtasemega	0,00	-0,53
p-väärtus ^b		<0,001
Mediaanide erinevus (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,8)
≥ 3 -punktiline paranemine (%) ^f	19	36

^a Patsientidele, kellel oli enne visiiti ninaoperatsioon/sinuplastika, määrati nende halvim täheldatud tulemus enne ninaoperatsiooni/sinuplastikat. Neile, kes loobusid uuringust ilma ninaoperatsiooni/sinuplastikata, määrati nende halvim täheldatud skoor enne uuringust loobumist.

^b Põhineb Wilcoxon'i ristsumma testil.

^c Kvantiilregressioon koos ravigrupi, geograafilise piirkonna, algskoori ja log(e) algtaseme eosinofiilide arvuga.

^d Ninaobstruktsiooni VAS-i kolme punkti paranemine on määratletud kui oluline muutus patsiendisese hindamise puhul.

^e Hinnatud Coxi proportsionaalse ohumudeli alusel, mille kovariandid on järgmised: ravigrupp, geograafiline piirkond, algtaseme endoskoopiline koguskoor (tsentraalselt loetud), algtaseme ninaobstruktsiooni VAS, log(e) algtaseme eosinofiilide arv veres ja varasemate operatsioonide arv (1, 2, >2 kui ordinaalväärtus).

^f Paranemise künnis on määratletud kui selle hinnangu jaoks oluline patsiendisese muutuse väärtus.

^g Paranemist on täheldatud kõigis 6 CRSwNPga seotud sümptomite ja mõju valdkonnas.

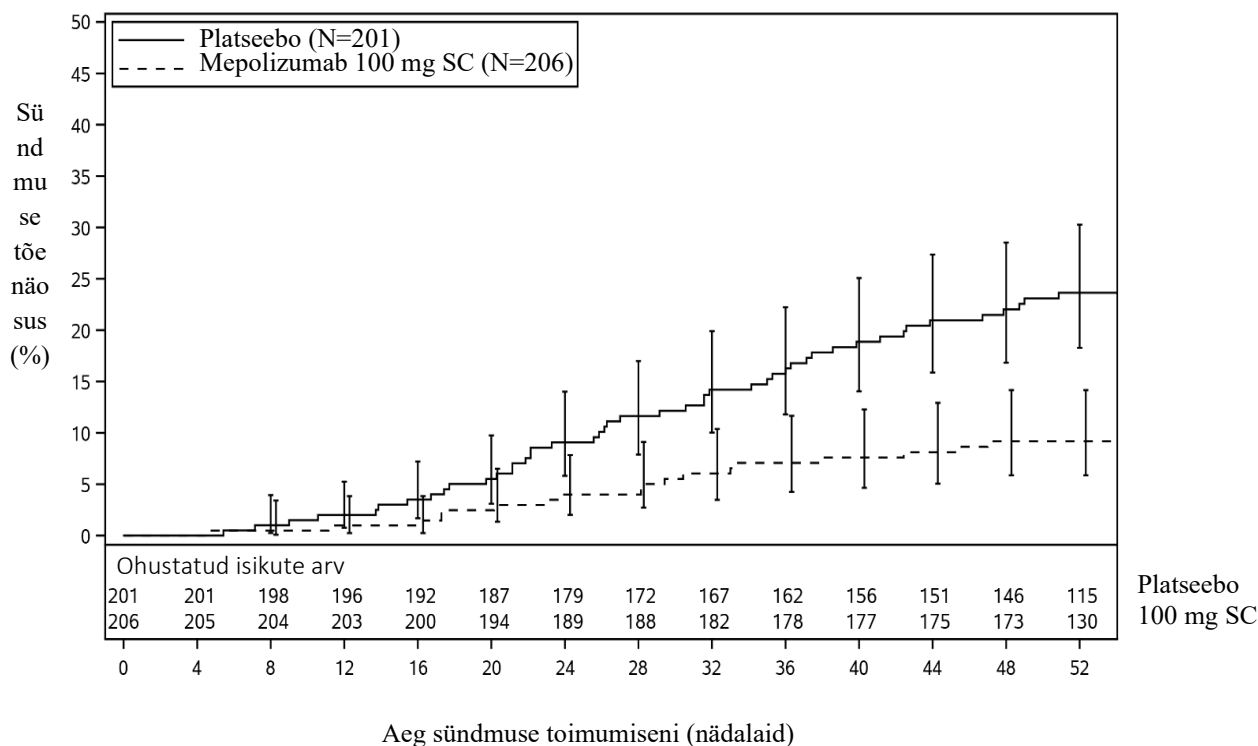
^h Analüüs, milles kasutati logistilist regressioonimudelit koos kovariantidega, mille hulka kuulusid ravigrupp, geograafiline piirkond, ninakinnisuse OCS-kuuuri arv viimase 12 kuu jooksul (0, 1, >1 kui ordinaal), algtasemel endoskoopiliste ninapolüüpide koguskoor (tsentraalselt loetud), algtasemel ninakinnisuse VAS-skoor ja log(e) algtasemel eosinofiilide arv veres.

ⁱ Ninaobstruktsiooni, ninavooluse, lima kurgus ja lõhnataju kadumise kombineeritud VAS-skoor.

Aeg esimese NP operatsioonini

52-nädalase raviperioodi jooksul oli mepolizumabi grupi patsientidel väiksem tõenäosus läbida NP-operatsioon kui platseeborühma patsientidel. Operatsiooni risk oli raviperioodi jooksul oluliselt väiksem, 57% võrra mepolizumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseebo rühmaga (riskitiheduste suhe: 0,43; 95% CI 0,25; 0,76; p=0,003).

Joonis 1: Kaplan Meier'i kõver aja kohta esimese nina polüüptide operatsioonini



Post-hoc analüüs operatsiooniga patsientide osakaalu kohta näitas, et operatsiooni tõenäosus vähenes 61% võrreldes platseeboga (OR: 0,39, 95% CI: 0,21, 0,72; $p=0,003$).

CRSwNP patsiendid, kellel on kaasuv astma

289 (71%) kaasuva astmaga patsiendi puhul näitasid eelspetsifitseeritud analüüsid, et mepolizumabi 100 mg saanud patsientide puhul paranesid kaasuvad tulemusnäitajad, mis olid kooskõlas üldpopulatsioonis täheldatud paranemisega võrreldes platseeboga. Lisaks paranes nendel patsientidel 52. nädalal võrreldes algväärtusega astmakontroll, mõõdetuna astmakontrolli küsimustikuga (ACQ 5), mepolizumab 100 mg puhul võrreldes platseeboga rohkem (mediaanne muutus [Q1, Q3] vastavalt -0,80 [-2,20; 0,00] ja 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

MEA115921 oli randomiseeritud, topeltpeime, platseebokontrolliga 52-nädalane uuring, milles hinnati 136 EGPAga täiskasvanud patsienti, kellel esines retsidiivne või refraktaarne haigus ja kes said stabiilset suukaudset kortikosteroidravi (OCS; $\geq 7,5$ kuni 50 mg prednisolooni/prednisooni ööpäevas) koos stabiilse immunosupressiooniga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. Uuringu ajal oli lubatud muu standardne taustaravi. Viiskümmend kolm protsenti ($n=72$) said samaaegselt ka stabiilset immunosupressiivset ravi. Uuringust MEA115921 jäeti välja patsiendid, kellel oli elundit ohustav või eluohtlik EGPA.

Patsiendid said kas 300 mg mepolizumabi või platseebo annust, mida manustati subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks prednisoloonile/prednisoonile koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta. OCS annust vähendati uurija äranägemisel.

Remissioon

Esmased kaastulemusnäitajad olid remissiooni kogupikkus, mis oli määratletud kui Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoor (BVAS) = 0 ja prednisolooni/prednisooni annus ≤ 4 mg/ööpäevas, ning remissioonis olevate patsientide osakaal nii 36 kui ka 48 ravinädalal. BVAS=0 tähendab, et aktiivne vaskuliit puudub.

Võrreldes platseeboga saavutasid 300 mg mepolizumabi saanud patsiendid oluliselt pikema remissiooniaja. Lisaks saavutas võrreldes platseeboga oluliselt suurem osa mepolizumabi 300 mg saavatest patsientidest remissiooni nii 36. kui ka 48. nädalal (tabel 6).

Mõlema kaasneva tulemusnäitaja puhul, võrreldes platseeboga, oli mepolizumabi 300 mg ravi järgselt täheldatud soodne mõju olemas sõltumata sellest, kas patsiendid said lisaks kortikosteroididele ka immunosupressiivset ravi.

Kasutades sekundaarse tulemusnäitaja remissiooni määratlust BVAS=0 pluss prednisoloon/prednisoon $\leq 7,5$ mg/ööpäevas, said mepolizumabi 300 mg saanud patsiendid ka oluliselt rohkem remissioonis oldud aega ($p < 0,001$) ning suurem osa patsientidest oli remissioonis nii 36. kui ka 48. nädalal ($p < 0,001$) võrreldes platseeboga.

Tabel 6: Kaasnevate tulemusnäitajate analüüs

	Patsientide arv (%)	
	Platseebo N=68	Mepolizumab 300mg N=68
Akumuleeritud remissiooniaja kestus üle 52 nädala		
0	55 (81)	32 (47)
>0 kuni <12 nädalat	8 (12)	8 (12)
12 kuni <24 nädalat	3 (4)	9 (13)
24 kuni <36 nädalat	0	10 (15)
³ 36 nädalat	2 (3)	9 (13)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-väärtus	---	<0,001
Patsiendid, kes olid remissioonis 36. ja 48. nädalal.	2 (3)	22 (32)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-väärtus	---	<0,001

Tõenäosuse suhe >1 soosib mepolizumabi. Remissioon: BVAS=0 ja OCS annus ≤ 4 mg/ööpäevas.

Relaps

Võrreldes platseeboga oli mepolizumabi 300 mg saavatel patsientidel aeg esimese retsidiivini oluliselt pikem ($p < 0,001$). Lisaks vähenes mepolizumabi saavatel patsientidel võrreldes platseeboga 50% võrra retsidiivide arv: vastavalt 1,14 vs 2,27.

Suukaudsete kortikosteroidide kasutamise vähendamine

Mepolizumabiga ravitud patsientidel oli keskmine ööpäevane OCS nädalate 48...52 jooksul märkimisväärselt madalam võrreldes platseebot saanud patsientidega. Nädalate 48...52 jooksul saavutasid 59% ja 44% mepolizumabiga ravitud patsientidest keskmise ööpäevase OCS-annuse 7,5 mg ja 4 mg, võrreldes 33% ja 7% platseeborühmas. 18% patsientidest mepolizumabi rühmas suutsid OCS-i täielikult ära jätta võrreldes 3%-ga platseeborühmas.

Astma kontrolli küsimustik - 6 (ACQ-6)

Mepolizumabiga ravitud patsientidel paranes nädala 49...52 jooksul keskmine ACQ 6 skoor märkimisväärselt võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Hüper eosinofiilne sündroom (HES)

Uuring 200622 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 32-nädalane uuring, milles hinnati 108 ≥ 12 -aastast patsienti, kellel oli HES. Patsiendid said 300 mg mepolizumabi või platseebot

subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel, jätkates samal ajal HES-ravi. Uuringus 200622 hõlmas HES-ravi muu hulgas OCS, immunosupressiivset, tsütotoksilist ravi või muud HES-iga seotud sümptomaatilist ravi, nagu omeprasool, kuid ei olnud sellega piiratud.

Uuringusse kaasatud patsientidel oli viimase 12 kuu jooksul esinenud vähemalt kaks HES-puhangut ja nende eosinofiilide arv veres oli sõeluuringu ajal ≥ 1000 rakku/L. Patsiendid, kes olid FIP1L1-PDGFR α kinaasipositiivsed, jäeti uuringust välja.

Uuringu 200622 esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel esines 32-nädalase raviperioodi jooksul HES-puhang. HES-i ägenemist defineeriti kui HES-i kliiniliste tunnuste ja sümptomite halvenemist, mille tagajärjel oli vaja suurendada OCS-i või suurendada/lisada tsütotoksilist või immunosupressiivset HES-ravi või saada pimesi aktiivset OCS-i vere eosinofiilide suurenemise tõttu (≥ 2 korral).

Esmase analüüsi käigus võrreldi patsiente, kellel esines HES-i ägenemine või kes loobusid uuringust, mepolizumabi ja platseebo ravigrupis. 32-nädalase raviperioodi jooksul esines 300 mg mepolizumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga 50% vähem HES-i ägenemist või uuringust väljalangemist; vastavalt 28% *versus* 56% (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (vt tabel 7).

Teised tulemusnäitajad olid aeg esimese HES-puhangu tekkimiseni, nende patsientide osakaal, kellel esines HES-puhang 20. kuni 32. nädalani, HES-puhangute määr ja väsimuse raskusastme muutus võrreldes algtaasemega. Kõik sekundaarsed tulemusnäitajad olid statistiliselt olulised ja toetasid esmast tulemusnäitajat (vt joonis 2 ja tabel 8).

Tabel 7: Primaarse tulemusnäitaja/analüüsi tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis (uuring 200622).

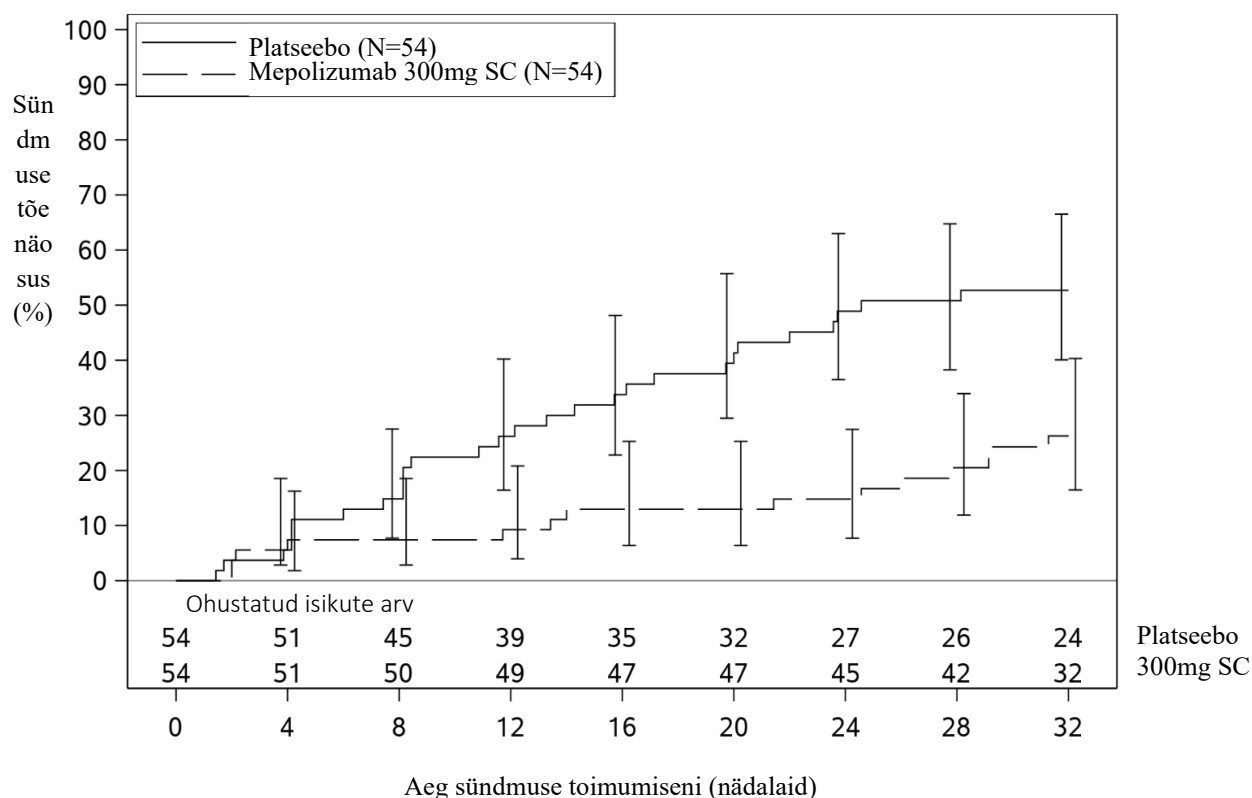
	Mepolizumab 300 mg N= 54	Platseebo N= 54
Patsientide osakaal, kellel esines HES-puhanguid		
Patsiendid, kellel esines ≥ 1 HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	15 (28)	30 (56)
Patsiendid, kellel oli ≥ 1 HES-puhang (%)	14 (26)	28 (52)
Patsiendid, kellel ei olnud HES-puhangut ja kes loobusid (%)	1 (2)	2 (4)
Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-väärtus	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Aeg esimese ägenemiseni

Patsientidel, kes said 300 mg mepolizumabi, oli võrreldes platseeboga oluliselt pikem aeg esimese HES-puhangu tekkimiseni. Nucala'ga ravitud patsientidel oli esimese HES-puhangu tekkerisk aviperioodi jooksul 66% madalam võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe: 0,34; 95% CI 0,18; 0,67; p=0,002).

Joonis 2: Kaplan Meieri kõver esimese HES-ägenemise tekkeni kulunud aja kohta



Tabel 8: Teiste sekundaarsete tulemusnäitajate tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis (uuring 200622).

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Platseebo N= 54
HES-puhangud 20. nädalal ja kuni 32. nädalani (kaasa arvatud).		
Patsiendid, kellel esines ≥ 1 HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	9 (17)	19 (35)
Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
CMH p-väärtus	0,02	
HES-ägenemiste määr		
Hinnanguline keskmine määr aastas	0,50	1,46
Suhtarv (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test p-väärtus	0,002	
Väsimuse raskusastme muutus võrreldes algtasemega, mis põhineb lühikese väsimusuuringu (BFI) punktil 3 (halvim väsimuse tase viimase 24 tunni jooksul) 32. nädalal. ^b		
Mediaan muutus BFI kirje 3	-0,66	0,32
Võrdlus (mepolizumab vs. platseebo) Wilcoxon Rank Sum Test p-väärtus	0,036	

^amäär suhe <1 soosib mepolizumabi.

^bpatsiendid, kelle kohta puuduvad andmed, on lisatud halvima täheldatud väärtusega. BFI punkt 3 skaala: 0 = väsimus puudub kuni 10 = nii halb kui võimalik ette kujutada.

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Avatud pikendusuuring (OLE)

Uuring 205203 oli uuringu 200622 20-nädalane avatud pikendusuuring. HES-ravi lubati kohandada vastavalt kohalikule ravistandardile, säilitades samal ajal mepolizumabiga ravi annuses 300 mg alates 4. nädalast. Selles uuringus püsis uuringus 200622 täheldatud HES-puhangute vähenemise mõju mepolizumabiga ravi saavatel patsientidel, kes jätkasid ravi mepolizumabiga uuringus 205203, kus 94% (47/50) patsientidest ei esinenud puhanguid.

72 patsienti, kes vajasisid OCS-i 0. kuni 4. nädalal, saavutas 28% patsientidest keskmise ööpäevase OCS-i annuse $\geq 50\%$ -lise vähenemise 16. kuni 20. nädalal.

Lapsed

Raske refraktaarne eosinofiilne astma

Uuringus MEA115588 ja topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 200862 osales 34 noorukit (vanuses 12...17 aastat). Nendest 34 uuringualusest 12 said platseebot, 9 75 mg mepolizumabi intravenoosselt ja 13 100 mg subkutaanselt. Nende uuringute kombineeritud analüüsi põhjal täheldati noorukitel mepolizumabiga ravi järgselt kliiniliselt oluliste ägenemiste 40% vähenemist võrreldes platseeboga (esinemissageduste suhe 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

6-17-aastaste laste ja noorukite kohta puuduvad kliinilised andmed.

HES

Uuringus 200622 osales neli noorukit (12...17-aastased); üks nooruk sai mepolizumabi 300 mg ja 3 noorukit said 32 nädala jooksul platseebot. Ühel noorukil, keda raviti 32-nädalases uuringus 200622 mepolizumabiga, ei esinenud HES-i ägenemist. Kõik 4 noorukit, kes lõpetasid uuringu 200622, jätkasid 20-nädalase avatud pikendusuuringuga 205203, kus ühel noorukil neljast esines üks HES-puhang.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ravimi subkutaanset manustamist astmaga ja CRSwNPga patsientidele oli mepolizumabil annusevahemikus 12,5 mg...250 mg ligikaudu annusega proportsionaalne farmakokineetika. Mepolizumabi 300 mg subkutaansel manustamisel oli süsteemne ekspositsioon ligikaudu kolm korda suurem kui 100 mg mepolizumabi süsteemsel manustamisel.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist tervetele isikutele või astmahaigetele imendus mepolizumab aeglaselt, maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise 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 intravenoosset 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 veenisest 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.

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 farmakokineetilise 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.

Lapsed

Raske eosinofiilne astma ja HES

Lastelt (59 eosinofiilse ösofagiidiga lapselt ja 55 raske refraktaarse eosinofiilse astmaga lapselt ja 1 HESga 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 refraktaarse eosinofiilse astmaga või HESiga noorukitel oli kooskõlas täiskasvanutel täheldatuga (vt lõik 4.2).

Farmakokineetikat lastel pärast ravimi subkutaanset manustamist raske refraktaarse eosinofiilse astmaga 6...11-aastastele lastele uuriti 12-nädalases avatud kontrollita uuringus. Farmakokineetika lastel oli üldjoontes samasugune nagu täiskasvanutel ja noorukitel, kohandatuna kehakaalu ja biosaadavuse järgi. Absoluutne subkutaanne biosaadavus tundub olevat täielik võrreldes täiskasvanutel ja noorukitel täheldatud 76%-ga. Ekspositsioon pärast 40 mg (kehakaalu < 40 kg puhul) või 100 mg (kehakaalu $\geq$ 40 kg puhul) subkutaanset manustamist oli 1,32 ja 1,97 korda suurem täiskasvanutel 100 mg manustamise järgselt täheldatust.

6...11-aastastele lastele (kehakaalu vahemik 15...70 kg) iga 4 nädala järel manustatava 40 mg subkutaanse annustamisskeemi uurimiseks kasutatud farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni alusel prognoositakse, et selle annustamiskseemi puhul on ravimi ekspositsioon

keskmiselt 38% täiskasvanute 100 mg manustamise järgest. Mepolizumabi laia terapeutilise indeksi tõttu peetakse seda annustamisskeemi sobivaks.

EGPA

Mepolizumabi farmakokineetika EGPAga lastel (6...17-aastased) prognoositi modelleerimise ja simulatsiooni abil, mis põhines farmakokineetikal teiste eosinofiilsete haiguste puhul ning on eeldatavasti kooskõlas rasket eosinofiilset astmat põdevatel lastel täheldatud farmakokineetikaga. Soovitav annus ...-11-aastastel lastel 15...70 kg kaaluvahemikus ennustab, et ekspositsioon jääks 300 mg puhul keskmiselt 26% ulatuses täiskasvanute omast.

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 korduvtoksisuse 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 väärearengute 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

4 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

Manustamiskõlblikuks muutmise peab toimuma aseptilistes tingimustes.

Manustamiskõlblikuks muutmised juhised iga viaali puhul

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.

100 mg annuse manustamisjuhised

1. Subkutaanseks manustamiseks tuleb eelistatavalt kasutada 1 ml polüpropüleensüstalt 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.

Kui ettenähtud annuse manustamiseks on vaja rohkem kui ühte viaali, korrake samme 1...3. Soovitatakse, et üksikud süstekohad oleksid üksteisest vähemalt 5 cm kaugusel.

40 mg annuse manustamisjuhised

1. Subkutaanseks manustamiseks tuleb eelistatavalt kasutada 1 ml polüpropüleensüstalt ühekordselt kasutatava nõelaga suuruses 21G kuni 27G x 13 mm.
2. Vahetult enne manustamist tõmmata süstlasse 0,4 ml manustamiskõlblikuks muudetud Nucala't. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi loksutada, sest see võib viia vahu või sademe tekkeni. Järele jäänud lahus tuleb minema visata.
3. Manustada 0,4 ml süstelahust (vastab 40 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
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 02. detsember 2015
Müügiloe viimase uuendamise kuupäev: 10. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Ameerika Ühendriigid

või

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

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete 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 ohutusuaruande 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 – PEN-SÜSTEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis.

1 pen-süstel.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

AVAMISEKS VAJUTA SIIA

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstlit originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

nucala pen

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**PEN-SÜSTLI MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (*BLUE BOX*IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

Mitmikpakend: 3 pen-süstlit (kolm 1 pen-süstliga pakendit).

Mitmikpakend: 9 pen süstlit (üheksa 1 pen süstliga pakendit).

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstlit originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/004 (kolm 1 pen-süstliga pakendit)

EU/1/15/1043/007 (üheksa 1 pen-süstliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

nucala pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEKARP - PEN-SÜSTLI MITMIKPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nucala 100 mg süstelahus pen-süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis.

1 pen-süstel. Mitmikpakendi komponent, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

AVAMISEKS VAJUTA SIIA

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstlit originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

nucala pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nucala 100 mg süstevedelik
mepolizumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP – SÜSTEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nucala 100 mg süstelahus süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

AVAMISEKS VAJUTA SIIA

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 külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

nucala 100 mg süstel

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

SÜSTLI MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (*BLUE BOX*IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nucala 100 mg süstelahus süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 3 süstlit (kolm 1 süstliga pakendit)

Mitmikpakend: 9 süstlit (üheksa 1 süstliga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/006 (kolm 1 süstliga pakendit)

EU/1/15/1043/008 (üheksa 1 süstliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

nucala 100 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEKARP - SÜSTLI MITMIKPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nucala 100 mg süstelahus süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel. Mitmikpakendi komponent, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

AVAMISEKS VAJUTA SIIA

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nucala 100 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nucala 100 mg süstevedelik
mepolizumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP – SÜSTEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nucala 40 mg süstelahus süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 40 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

AVAMISEKS VAJUTA SIIA

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

nucala 40 mg süstel

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**SÜSTLI MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (*BLUE BOX*IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nucala 40 mg süstelahus süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 40 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 3 süstlit (kolm 1 süstliga pakendit).

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1043/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

nucala 40 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEKARP - SÜSTLI MITMIKPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nucala 40 mg süstelahus süstlis
mepolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 40 mg mepolizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüisorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel. Mitmikpakendi komponent, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

AVAMISEKS VAJUTA SIIA

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitusaeg väljaspool külmkappi ei tohi ületada maksimaalselt 7 päeva, kui seda hoitakse valguse eest kaitstult ja temperatuuril alla 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

nucala 40 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

SÜSTLI ETIKETT

7. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nucala 40 mg süstevedelik
mepolizumab
s.c.

8. MANUSTAMISVIIS

9. KÕLBLIKUSAEG

EXP

10. PARTII NUMBER

Lot

11. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,4 ml

12. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (ÜSIKPAKENDID *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.

AVAMISEKS VAJUTA SIIA

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 TEKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
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.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
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 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. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

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

AVAMISEKS VAJUTA SIIA

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 TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
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 süstelahus pen-süstlis mepolizumab

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
7. 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 ja EGPA** (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest. Seda kasutatakse ka **CRSwNP** (krooniline rinosinusiit koos ninapolüüpidega) ja **HES** (hüper eosinofiilne sündroom) raviks täiskasvanutel.

Mepolizumab, Nucala toimeaine, blokeerib valku nimega interleukiin-5. Blokeerides selle valgu toimet, piirab see luuüdis eosinofiilide tootmist ning vähendab eosinofiilide arvu vereringes ja kopsudes.

Raske eosinofiilne astma

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

Nucala võib vähendada astmahoogude arvu, kui teie või teie laps 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.

Krooniline rinosinusiit koos nina polüüpidega (CRSwNP)

CRSwNP on seisund, mille puhul on inimestel veres ning nina ja ninaõõnesid voorderdavates kudedes liiga palju eosinofiile (teatud tüüpi vere valgeliblede). See võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu ummistunud nina ja lõhnataju kadumine ning nina sisemusse moodustuvad pehmed kasvud (nn ninapolüübid).

Nucala vähendab eosinofiilide arvu veres ja võib vähendada teie polüüptide suurust, leevendab teie ninakinnisust ja aidata vältida nina polüüptide operatsiooni.

Nucala võib aidata vähendada ka vajadust suukaudsete kortikosteroidide järele, et teie sümptomeid kontrollida.

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

EGPA on seisund, mille puhul inimestel on veres ja kudedes liiga palju eosinofiile (teatud tüüpi valgelibled) ning samuti esineb vaskuliit. See tähendab, et tegemist on veresoonte põletikuga. See seisund mõjutab kõige sagedamini kopsusid ja põskkoopaid, kuid sageli ka teisi organeid, nagu nahk, süda ja neerud.

Nucala võib aidata kontrollida ja edasi lükata nende EGPA sümptomite ägenemist. See ravim võib aidata ka vähendada suukaudsete kortikosteroidide igapäevast annust, mida vajate sümptomite kontrollimiseks.

Hüper eosinofiilne sündroom (HES)

Hüper eosinofiilne sündroom (HES) on seisund, mille puhul veres on suur eosinofiilide (vererakkude tüüp) arv. Need rakud võivad kahjustada organeid, eriti südant, kopse, närve ja nahka.

Nucala aitab vähendada teie sümptomeid ja ennetada ägenemisi. Kui te võtate ravimeid, mida sageli nimetatakse suukaudseteks kortikosteroidideks, võib Nucala aidata vähendada ka päevast annust, mida te vajate HES sümptomite/puhangute kontrollimiseks.

2. Mida on vaja teada enne Nucala kasutamist

Nucala't ei tohi kasutada

- 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 süvenemine

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

➔ Kui pärast Nucala'ga 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

Raske eosinofiilne astma

Pen-süstel ei ole mõeldud kasutamiseks raske eosinofiilse astma raviks. **lastel vanuses alla 12 aasta**. 6...11-aastaste laste puhul võtke ühendust oma arstiga, kes määrab Nucala soovitatava annuse, mille manustab meditsiiniõde või arst.

CRSwNP

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks CRSwNP raviks **alla 18-aastastel lastel või noorukitel**.

EGPA

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks EGPA raviks **alla 6-aastastel lastel**.

HES

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks HES raviks **noorukitel või alla 18-aastastel lastel**.

Muud ravimid ja Nucala

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

Teised astma, CRSwNP, EGPA ja HES ravimid

- ✗ Pärast Nucala'ga ravi alustamist **ei tohi järsku lõpetada** astmahoogusid ennetavate ravimite ja CRSwNP, EGPA ning HES ravimite kasutamist. Nende ravimite (eriti *suukaudseteks 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 raseduda, **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.

Nucala sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Nucala't kasutada

Nucala't manustatakse nahaaluse (*subkutaanse*) süstena.

Arst või meditsiiniõde otsustab, kas te võite ise või võib abistaja teile Nucala't süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile või abistajale, kuidas Nucala't õigesti süstida.

6...11-aastastele lastele peab ravimit manustama tervishoiutöötaja või koolitatud hooldaja.

Raske eosinofiilne astma

Soovitatav annus täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest on 100 mg. Te saate 1 süsti iga nelja nädala järel.

CRSwNP

Soovitatav annus täiskasvanutele on 100 mg. Te saate 1 süsti iga nelja nädala järel.

EGPA

Soovitatav annus täiskasvanutele ja 12-aastastele ja vanematele noorukitele on 300 mg. Teile manustatakse 3 süsti iga nelja nädala järel.

Lapsed vanuses 6 kuni 11 aastat

Lapsed, kes kaaluvad 40 kg või rohkem:

Soovitatav annus on 200 mg. Teile tehakse 2 süsti iga nelja nädala järel.

Lapsed, kes kaaluvad vähem kui 40 kg:

Soovitatav annus on 100 mg. Iga nelja nädala järel tehakse 1 süst.

Süstekohad peavad olema vähemalt 5 cm kaugusel teineteisest.

HES

Soovitatav annus täiskasvanutele on 300 mg. Iga nelja nädala järel tehakse 3 süsti.

Süstekohad peavad olema vähemalt 5 cm kaugusel teineteisest.

Pen-süstli kasutusjuhend on toodud käesoleva infolehe lõpus.

Kui te kasutate Nucala't rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et olete süstinud liiga palju Nucala't, **võtke** nõu küsimiseks **ühendust oma arstiga**.

Kui Nucala annus jääb manustamata

Teie või abistaja peate süstima Nucala järgmise annuse niipea kui meelde tuleb. Kui te ei märka, et olete unustanud annuse manustamata ja käes on juba järgmise annuse manustamise aeg, siis süstige lihtsalt järgmine annus nagu ette nähtud. Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Nucala'ga ravi lõpetamine

Ärge lõpetage Nucala süstide tegemist, kui arst ei ole seda soovitanud. Nucala'ga ravi katkestamine või lõpetamine võib põhjustada haigusnähtude ja –hoogude taastekkimist.

Kui teie sümptomid 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, näo, huulte, keele või suu turse;
- nõgestõbi;

- lööve.
- ➔ Kui arvate, et teil või teie lapsel 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 teile või teie lapsele.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- peavalu.

Sage: 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, alaseljavaalu);
- ülakõhuvalu (kõhuvalu või ebamugavustunne kõhu ülaosas);
- palavik (kõrge kehatemperatuur);
- ekseem (sügelevad punased laigud nahal);
- süstekoha reaktsioon (süstekoha valu, punetus, turse, sügelus ja põletustunne);
- seljavaalu;
- artralgia (liigesevalu);
- neelupõletik (kurguvalu);
- ninakinnisus.

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st

- herpes zoster (vöötohatis).

Harv: 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 teatamine

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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**) kaudu. Teatades 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 kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Nucala pen-süstli võib külmkapist välja võtta ja hoida seda avamata karbis kuni 7 päeva toatemperatuuril (kuni 30°C) valguse eest kaitstult. Kui ravimit hoitakse väljaspool külmkappi üle 7 päeva, tuleb see minema visata.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nucala sisaldab

Toimeaine on mepolizumab.

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

Teised koostisosad on sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi.

Kuidas Nucala välja näeb ja pakendi sisu

Nucala on saadaval 1 ml selge kuni opalestseeruva, värvitu või kahvatukollase kuni kahvatupruuni lahusega ühekordselt kasutatavas pen-süstlis.

Nucala on saadaval 1 pen-süstlit sisaldava pakendina või 3 pen-süstlit sisaldava mitmikpakendina või 9 x 1 pen-süstlit sisaldava mitmikpakendina.

Müügiloo hoidja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
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

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: + 371 67103210

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 44 (0)800 221441

lv@berlin-chemie.com

customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. Pen-süstli üksikasjalik kasutusjuhend

Manustada üks kord iga nelja nädala järel.

Järgige käesolevat pen-süstli kasutusjuhendit. Kasutusjuhendi mittejärgimine võib mõjutada pen-süstli õiget toimimist. Samuti õpetatakse teid pen-süstlit kasutama. Nucala pen-süstel on **ainult nahaaluseks** (subkutaanseks) süstimiseks.

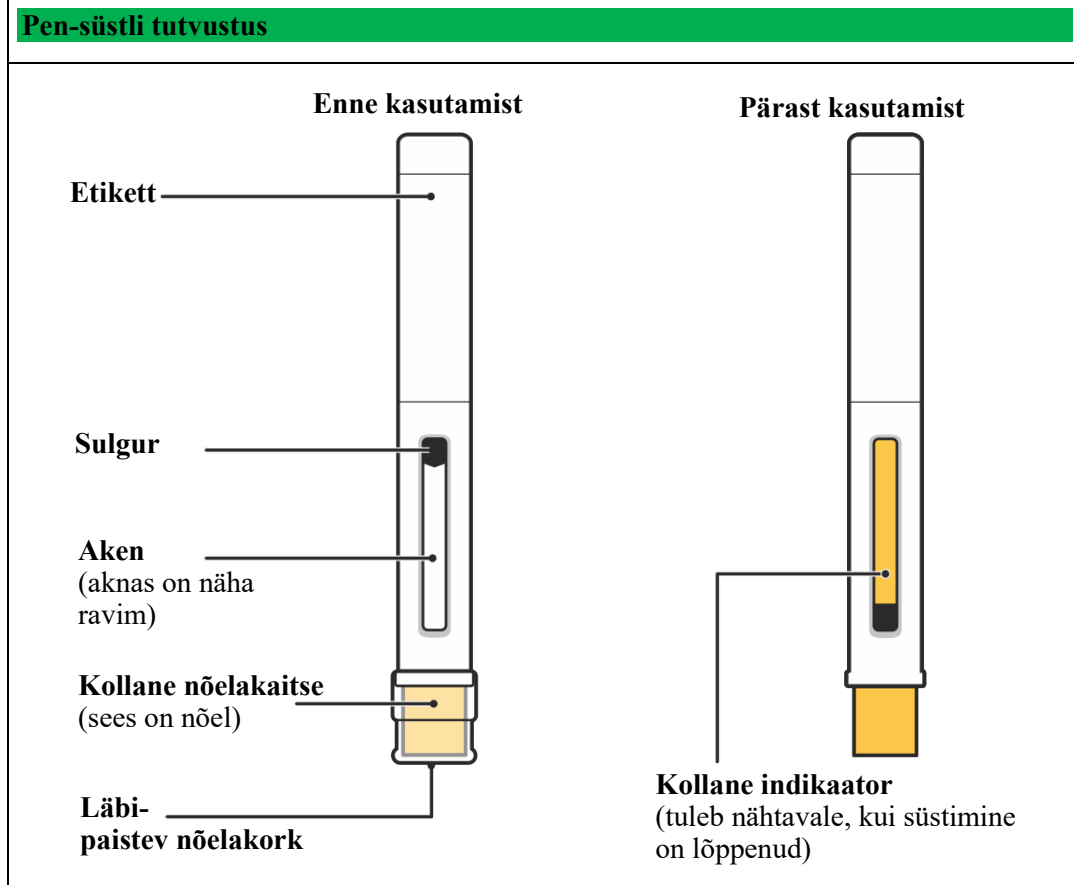
Kuidas Nucala't säilitada

- Hoida külmkapis enne kasutamist.
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida pen-süstlit karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Vajadusel võib pen-süstlit hoida originaalkarbis toatemperatuuril (kuni 30°C) mitte üle 7 päeva. Kui pen-süstlit on hoitud väljaspool külmkappi üle 7 päeva, visake see ettevaatlikult minema.
- Mitte hoida temperatuuril üle 30°C.

Enne Nucala kasutamist

Pen-süstlit tuleb kasutada ainult üks kord ja seejärel minema visata.

- **Ärge** jagage Nucala pen-süstlit ühegi teise inimesega.
- **Ärge** pen-süstlit raputage.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, mis on kukkunud vastu kõva pinda.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see tundub olevat kahjustatud.
- Eemaldage nõelakork alles vahetult enne süstimist.



Ettevalmistus

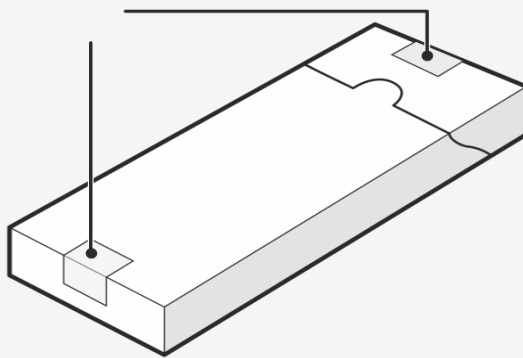
1. Pange valmis vajalikud vahendid

Valige puhas, hästi valgustatud pind. Veenduge, et teil on käeulatuses:

- Nucala pen-süstel
- Alkoholipadjake (ei kuulu pakendisse)
- Marli- või vatitampoon (ei kuulu pakendisse)

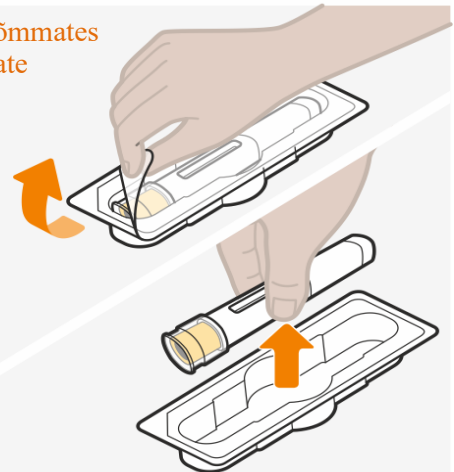
2. Võtke pen-süstel välja

Turvakleebised



Veenduge, et **turvakleebised** ei ole katki

Avage tõmmates plastikkate



Eemaldage pen-süstel aluselt

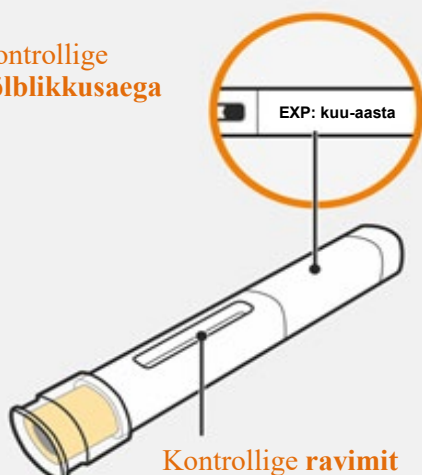
- Võtke karp külmkapist välja. Kontrollige, et turvakleebised ei oleks katki.
- Võtke alus karbist välja.
- Tõmmake lahti ja eemaldage aluse kilekate.
- Eemaldage pen-süstel ettevaatlikult aluselt, hoides kinni selle keskosast.
- Asetage pen-süstel toatemperatuuril olevale puhtale tasasele pinnale, kus ei ole otsest päikesevalgust ja kus see ei ole lastele kättesaadav.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui karbil olev turvakleebis on katki.

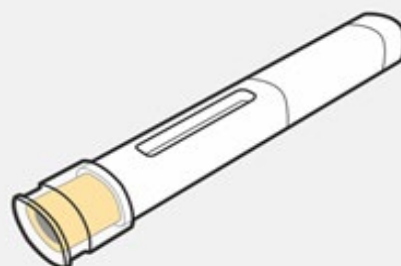
Ärge praegu veel nõelakorki eemaldage.

3. Kontrollige pen-süstlit ja oodake 30 minutit enne kasutamist

Kontrollige kõlblikkusaega



Oodake 30 minutit



- Kontrollige kõlblikkusaega pen-süstli etiketil.
- Kontrollige aknakesest, kas vedelik on selge (ei ole hägune ega sisalda võõrosakesi) ning värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.
- Ühe või enama õhumulli esinemine on normaalne.
- Enne kasutamist oodake 30 minutit (ja mitte üle 8 tunni).

Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

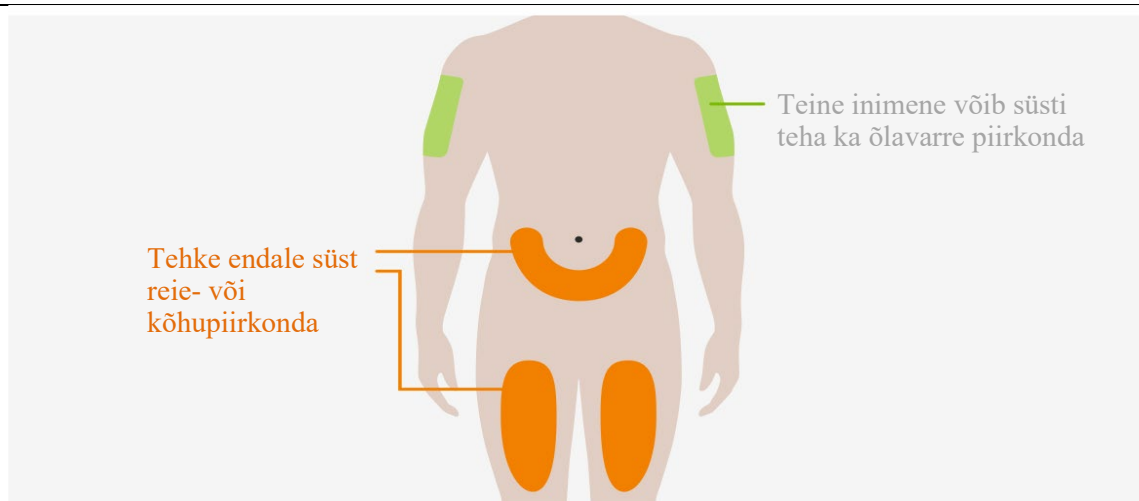
Ärge soojendage pen-süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees ega otsese päikesevalguse käes.

Ärge süstige lahust, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab võõrosakesi.

Ärge kasutage pen-süstlit, mis on olnud karbist välja võetud üle 8 tunni.

Ärge praegu veel nõelakorki eemaldage.

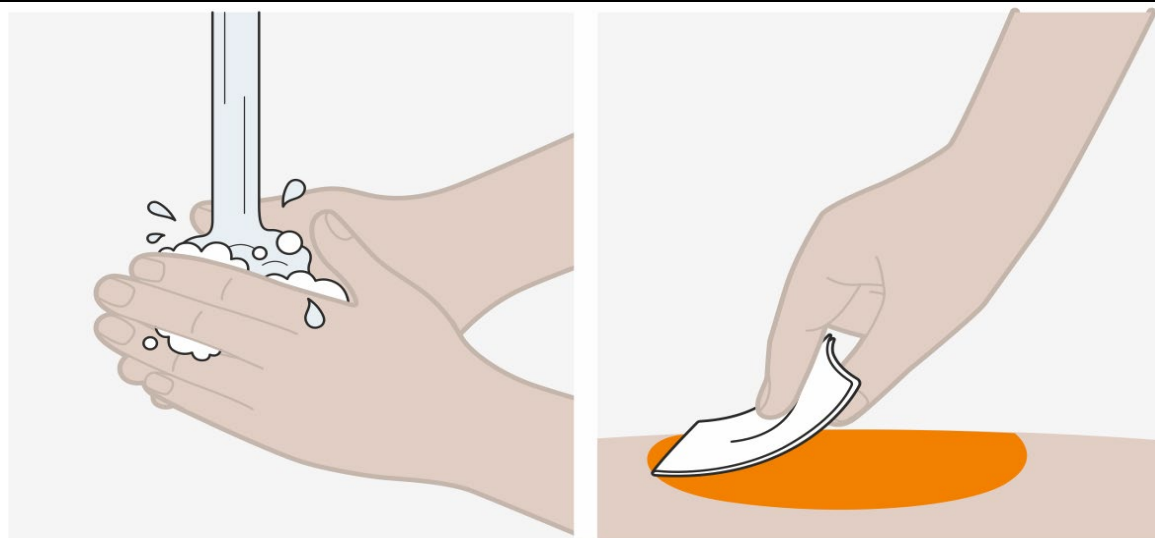
4. Valige süstekoht



- Te saate Nucala't süstida reie- või kõhupiirkonda.
- Kui süsti teeb keegi teine, võib ta kasutada ka õlavarre piirkonda.
- Kui teil on vaja rohkem kui ühte süsti, siis jätke iga süstekoha vahele vähemalt 5 cm.

Ärge süstige kohta, kus nahk on verevalumiga, hell, punetav või kõva.
Tehke süst vähemalt 5 cm kaugusele nabast.

5. Puhastage süstekoht

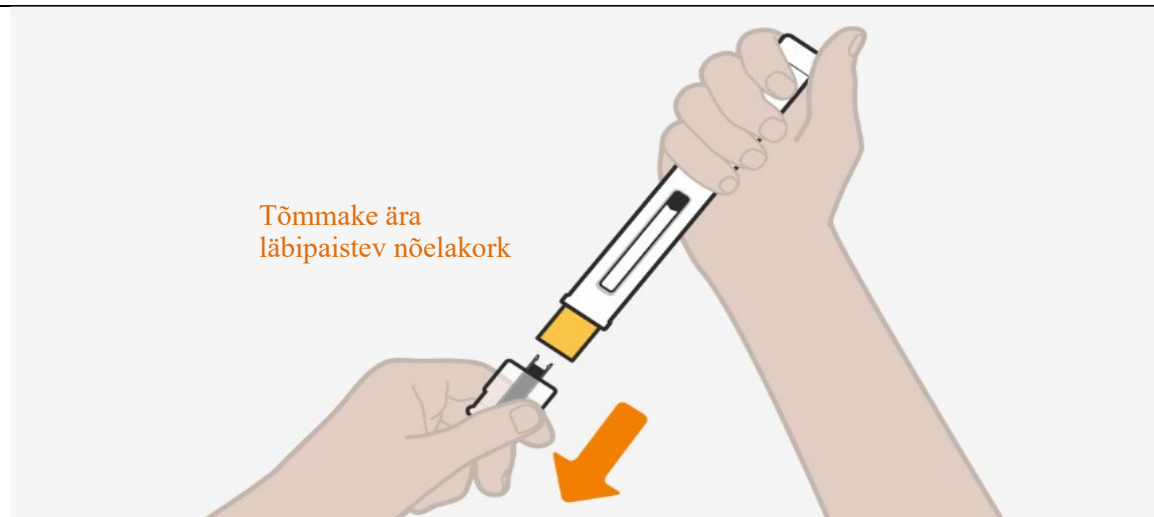


- Peske käed seebi ja veega puhtaks.
- Puhastage süstekoht, pühkides naha alkoholipadjakesega puhtaks ja lastes sellel õhu käes kuivada.

Ärge puutuge süstekohta uuesti enne, kui süst on tehtud.

Süstimine

6. Eemaldage läbipaistev nõelakork

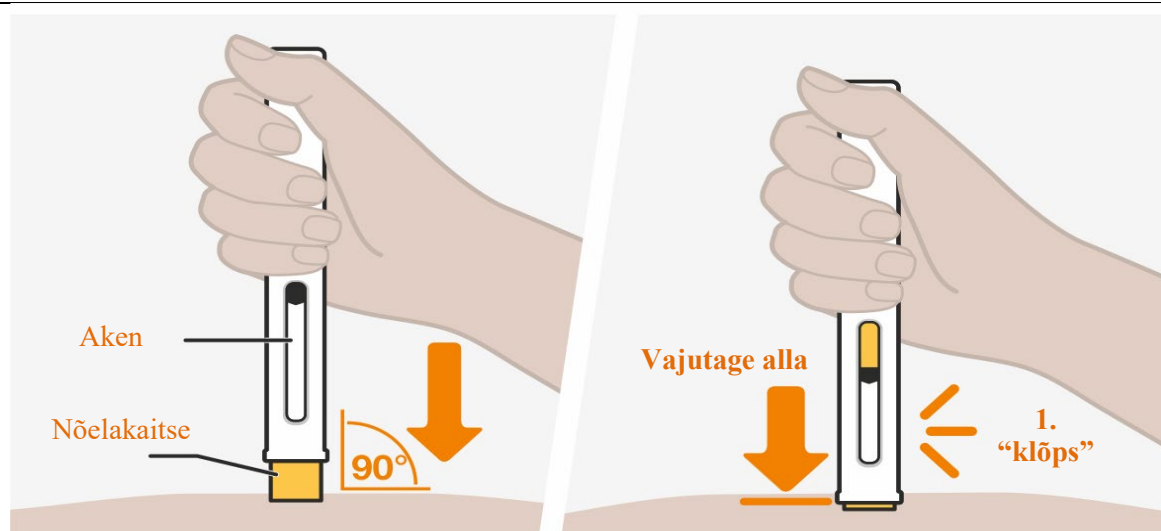


- Eemaldage otsesuunas tõmmates läbipaistev nõelakork pen-süstlilt.
- Ärge muretsege, kui näete nõela otsas vedelikutilka. See on normaalne.
- Süstige kohe pärast nõelakorgi eemaldamist ja **alati** 5 minuti jooksul.

Ärge puutuge sõrmedega kollast nõelakaitset. See võib pen-süstli liiga varakult aktiveerida ja põhjustada nõelatorkevigastuse.

Pärast eemaldamist **ärge** pange nõelakorki tagasi pen-süstlile, sest see võib kogemata süstimist alustada.

7. Alustage süstimist

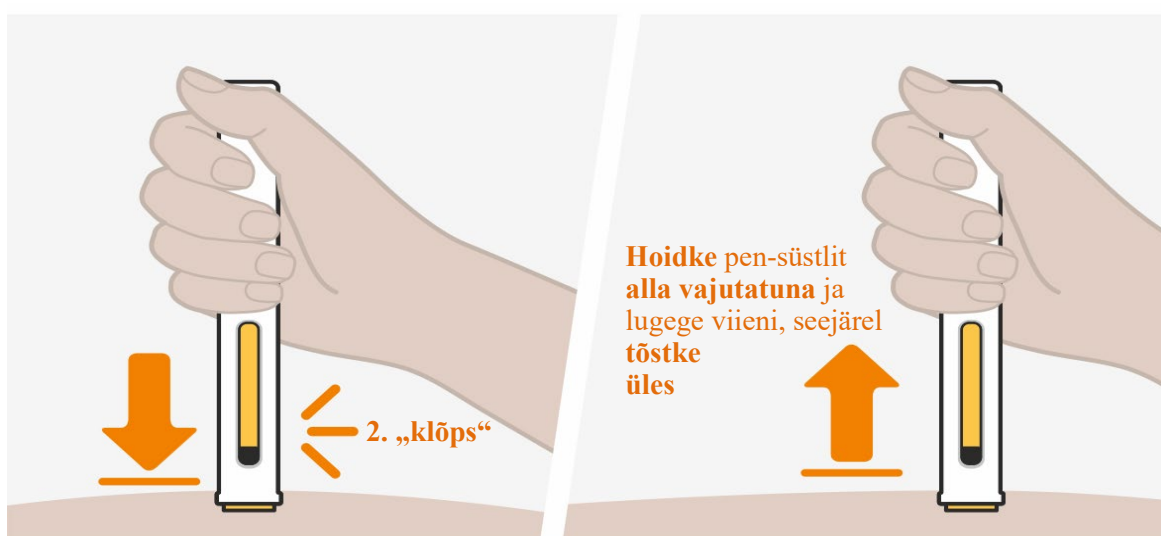


- Hoidke pen-süstlit aknaga enda poole, et see oleks nähtav, ning suunake kollane nõelakaitse allapoole.
- Asetage pen-süstel otse vastu süstekohta nii, et kollane nõelakaitse on tihedalt vastu nahapinda, nagu näidatud.
- Süstimise alustamiseks vajutage pen-süstel lõpuni alla ja hoidke seda vastu nahka. Kollane nõelakaitse liigub pen-süstli sisse.
- Te kuulete esimest „klõpsu“, mis näitab, et süstimine on alanud.
- Annuse manustamise käigus liigub kollane indikaator aknas allapoole.

Ärge eemaldage praegu pen-süstlit nahast, sest see võib tähendada, et te ei saa kogu ravimiannust. Süstimine võib kesta kuni 15 sekundit.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui kollane nõelakaitse ei liigu pen-süstli sisse, nagu kirjeldatud. Visake see minema (vt punkt 9) ja alustage uuesti uue pen-süstliga.

8. Hoidke pen-süstlit paigal, et süstimine lõpule viia



- Hoidke pen-süstlit alla vajutatuna, kuni kostub teine „klõps“ ning sulgur ning kollane

indikaator enam ei liigu ja täidavad akna.

- Hoidke pen-süstlit paigal ja lugege viieni. Seejärel eemaldage pen-süstel nahast.
- Kui te **ei** kuule teist „klõpsu“:
 - Kontrollige, kas aken on täidetud kollase indikaatoriga.
 - Kui te ei ole kindel, hoidke pen-süstlit paigal veel 15 sekundit veendumaks, et süstimine on lõppenud.

Ärge tõstke pen-süstlit üles, kui te ei ole kindel, et süstimine on lõppenud.

- Te võite märgata süstekohas väikest veretilka. See on normaalne. Vajadusel suruge vastu süstekohta vati- või marlitampoon.

Ärge süstekohta hõõruge.

Hävitamine

9. Kasutatud pen-süstli hävitamine

- Hävitage kasutatud pen-süstel ja nõelakork vastavalt kohalikele nõuetele. Vajadusel pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Hoidke kasutatud pen-süstleid ja nõelakorke laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nucala 100 mg süstelahus süstlis mepolizumab

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
6. Kuidas Nucala't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. 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 ja EGPA** (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest. Seda kasutatakse ka **CRSwNP** (krooniline rinosinusiit koos ninapolüüpidega) ja **HES** (hüper eosinofiilne sündroom) raviks täiskasvanutel.

Mepolizumab, Nucala toimeaine, blokeerib valku nimega interleukiin-5. Blokeerides selle valgu toimet, piirab see luuüdis eosinofiilide tootmist ning vähendab eosinofiilide arvu vereringes ja kopsudes.

Raske eosinofiilne astma

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

Nucala võib vähendada astmahoogude arvu, kui teie või teie laps 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.

Krooniline rinosinusiit koos nina polüüpidega (CRSwNP)

CRSwNP on seisund, mille puhul on inimestel veres ning nina ja ninaõõnesid voorderdavates kudedes liiga palju eosinofiile (teatud tüüpi vere valgeliblede). See võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu ummistunud nina ja lõhnataju kadumine ning nina sisemusse moodustuvad pehmed kasvud (nn ninapolüübid).

Nucala vähendab eosinofiilide arvu veres ja võib vähendada teie polüüptide suurust, leevendab teie ninakinnisust ja aidata vältida nina polüüptide operatsiooni.

Nucala võib aidata vähendada ka vajadust suukaudsete kortikosteroidide järele, et teie sümptomeid kontrollida.

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

EGPA on seisund, mille puhul inimestel on veres ja kudedes liiga palju eosinofiile (teatud tüüpi valgelibled) ning samuti esineb vaskuliit. See tähendab, et tegemist on veresoonte põletikuga. See seisund mõjutab kõige sagedamini kopsusid ja põskkoopaid, kuid sageli ka teisi organeid, nagu nahk, süda ja neerud.

Nucala võib aidata kontrollida ja edasi lükata nende EGPA sümptomite ägenemist. See ravim võib aidata ka vähendada suukaudsete kortikosteroidide igapäevast annust, mida vajate sümptomite kontrollimiseks.

Hüper eosinofiilne sündroom (HES)

Hüper eosinofiilne sündroom (HES) on seisund, mille puhul veres on suur eosinofiilide (vererakkude tüüp) arv. Need rakud võivad kahjustada organeid, eriti südant, kopse, närve ja nahka.

Nucala aitab vähendada teie sümptomeid ja ennetada ägenemisi. Kui te võtate ravimeid, mida sageli nimetatakse suukaudseteks kortikosteroidideks, võib Nucala aidata vähendada ka päevast annust, mida te vajate HES sümptomite/puhangute kontrollimiseks.

2. Mida on vaja teada enne Nucala kasutamist

Nucala't ei tohi kasutada

- 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 süvenemine

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

➔ Kui pärast Nucala'ga 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

Raske eosinofiilne astma

Süstel ei ole mõeldud kasutamiseks raske eosinofiilse astma raviks **lastel vanuses alla 12 eluaasta**. 6...11-aastaste laste puhul võtke ühendust oma arstiga, kes määrab Nucala soovitatava annuse, mille manustab meditsiiniõde või arst.

CRSwNP

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks CRSwNP raviks **alla 18-aastastel lastel või noorukitel**.

EGPA

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks EGPA raviks **alla 6-aastastel lastel**.

HES

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks HES raviks **noorukitel või alla 18-aastastel lastel**.

Muud ravimid ja Nucala

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

Teised astma, CRSwNP, EGPA ja HES ravimid

- ✗ Pärast Nucala'ga ravi alustamist **ei tohi järsku lõpetada** astmahoogusid ennetavate ravimite ja CRSwNP, EGPA ning HES ravimite kasutamist. Nende ravimite (eriti *suukaudseteks 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.

Nucala sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Nucala't kasutada

Nucala't manustatakse nahaaluse (*subkutaanse*) süstena.

Arst või meditsiiniõde otsustab, kas te võite ise või võib abistaja teile Nucala't süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile või abistajale, kuidas Nucala't õigesti süstida.

6...11-aastastele lastele peab ravimit manustama tervishoiutöötaja või koolitatud hooldaja.

Raske eosinofiilne astma

Soovitatav annus täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest on 100 mg. Te saate 1 süsti iga nelja nädala järel.

CRSwNP

Soovitatav annus täiskasvanutele on 100 mg. Te saate 1 süsti iga nelja nädala järel.

EGPA

Soovitatav annus täiskasvanutele ja 12-aastastele ja vanematele noorukitele on 300 mg. Teile manustatakse 3 süsti iga nelja nädala järel.

Lapsed vanuses 6 kuni 11 aastat

Lapsed, kes kaaluvad 40 kg või rohkem:

Soovitatav annus on 200 mg. Teile tehakse 2 süsti iga nelja nädala järel.

Lapsed, kes kaaluvad vähem kui 40 kg:

Soovitatav annus on 100 mg. Iga nelja nädala järel tehakse 1 süst.

Süstekohad peavad olema vähemalt 5 cm kaugusel teineteisest.

HES

Soovitatav annus täiskasvanutele on 300 mg. Iga nelja nädala järel tehakse 3 süsti.

Süstekohad peavad olema vähemalt 5 cm kaugusel teineteisest.

Süstli kasutusjuhend on toodud käesoleva infolehe lõpus.

Kui te kasutate Nucala't rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et olete süstinud liiga palju Nucala't, **võtke** nõu küsimiseks **ühendust oma arstiga**.

Kui Nucala annus jääb manustamata

Teie või abistaja peate süstima Nucala järgmise annuse niipea kui meelde tuleb. Kui te ei märka, et olete unustanud annuse manustamata ja käes on juba järgmise annuse manustamise aeg, siis süstige lihtsalt järgmine annus nagu ette nähtud. Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Nucala'ga ravi lõpetamine

Ärge lõpetage Nucala süstide tegemist, kui arst ei ole seda soovitanud. Nucala'ga ravi katkestamine või lõpetamine võib põhjustada haigusnähtude ja –hoogude taastekkimist.

Kui teie sümptomid 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, näo, huulte, keele või suu turse;
- nõgestõbi;

- lööve.
- ➔ Kui arvate, et teil või teie lapsel 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 teile või teie lapsele.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- peavalu.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- hingamiselsundite 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;
- artralgia (liigesevalu);
- neelupõletik (kurguvalu);
- ninakinnisus.

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st

- herpes zoster (vöötohatis).

Harv: 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 teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades 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 kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Nucala süstli võib külmkapist välja võtta ja hoida seda avamata karbis kuni 7 päeva toatemperatuuril (kuni 30°C) valguse eest kaitstult. Kui ravimit hoitakse väljaspool külmkappi üle 7 päeva, tuleb see minema visata.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nucala sisaldab

Toimeaine on mepolizumab.

Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg mepolizumabi.

Teised koostisosad on sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi.

Kuidas Nucala välja näeb ja pakendi sisu

Nucala on saadaval 1 ml selge kuni opalestseeruva, värvitu või kahvatukollase kuni kahvatupruuni lahusega ühekordselt kasutatavas süstlis.

Nucala on saadaval 1 süstlit sisaldava pakendina või 3 süstlit sisaldava mitmikpakendina või 9 x 1 süstlit sisaldava mitmikpakendina.

Müügiloo hoidja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
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

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 356 80065004

dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. 100 mg süstli üksikasjalik kasutusjuhend

Manustada üks kord iga nelja nädala järel.

Järgige käesolevat süstli kasutusjuhendit. Kasutusjuhendi mittejärgimine võib mõjutada süstli õiget toimimist. Samuti õpetatakse teid süstlit kasutama. Nucala süstel on **ainult nahaaluseks** (subkutaanseks) süstimiseks.

Kuidas Nucala't säilitada

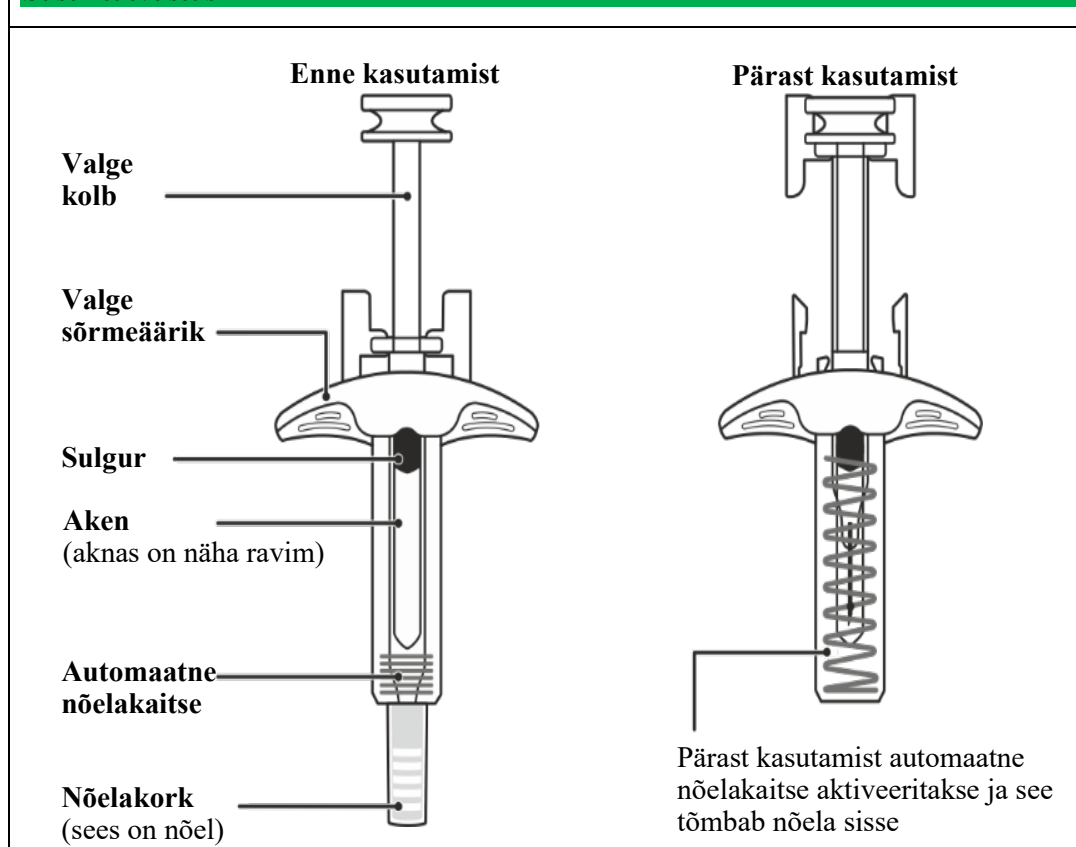
- Hoida külmkapis enne kasutamist.
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstlit karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Vajadusel võib süstlit hoida originaalkarbis toatemperatuuril (kuni 30°C) mitte üle 7 päeva. Kui süstlit on hoitud väljaspool külmkappi üle 7 päeva, visake see ettevaatlikult minema.
- Mitte hoida temperatuuril üle 30°C.

Enne Nucala kasutamist

Süstlit tuleb kasutada ainult üks kord ja seejärel minema visata.

- **Ärge** jagage Nucala süstlit ühegi teise inimesega.
- **Ärge** süstlit raputage.
- **Ärge** kasutage süstlit, mis on kukkunud vastu kõva pinda.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see tundub olevat kahjustatud.
- Eemaldage nõelakork alles vahetult enne süstimist.

Süstli tutvustus



Ettevalmistus

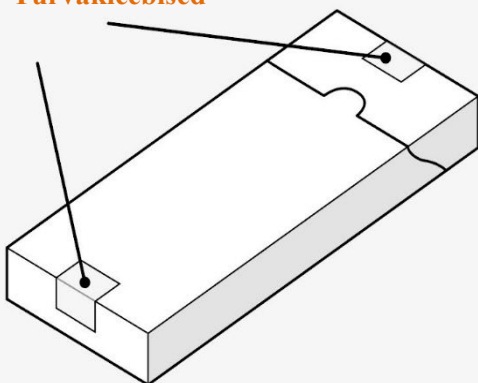
1. Pange valmis vajalikud vahendid

Valige puhas, hästi valgustatud pind. Veenduge, et teil on käeulatuses:

- Nucala süstel
- Alkoholipadjake (ei kuulu pakendisse)
- Marli- või vatitampoon (ei kuulu pakendisse)

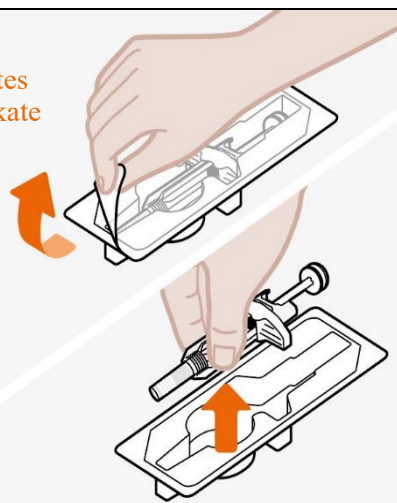
2. Võtke süstel välja

Turvakleebised



Veenduge, et **turvakleebised** ei ole katki

Avage
tõmmates
plastikkate



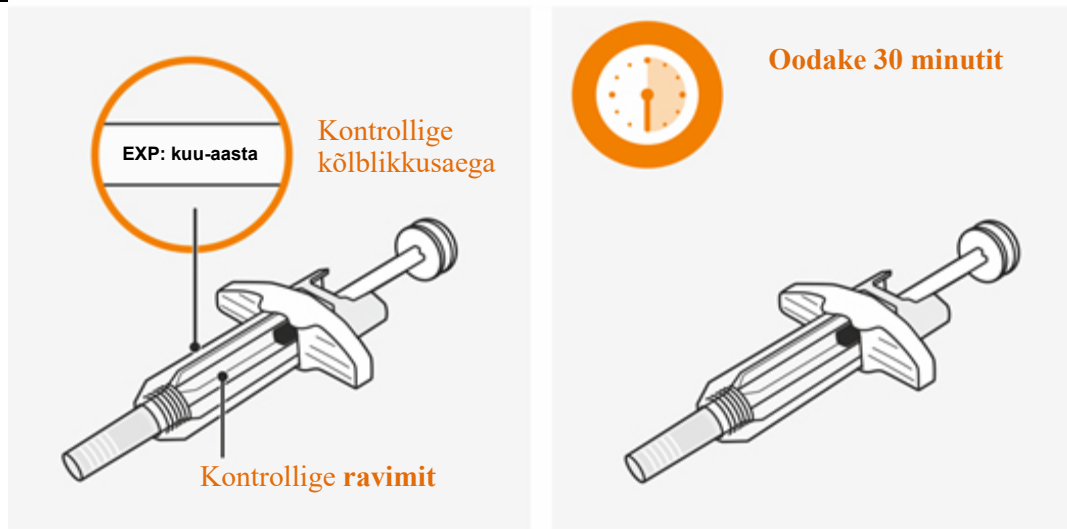
Eemaldage **süstel** aluselt

- Võtke karp külmkapist välja. Kontrollige, et turvakleebised ei oleks katki.
- Võtke alus karbist välja.
- Tõmmake lahti ja eemaldage aluse kilekate.
- Eemaldage süstel ettevaatlikult aluselt, hoides kinni selle keskosast.
- Asetage süstel toatemperatuuril olevale puhtale tasasele pinnale, kus ei ole otsest päikesevalgust ja kus see ei ole lastele kättesaadav.

Ärge kasutage süstlit, kui karbil olev turvakleebis on katki.

Ärge praegu veel nõelakorki eemaldage.

3. Kontrollige pen-süstlit ja oodake 30 minutit enne kasutamist



- Kontrollige kõlblikkusaega süstli etiketil.
- Kontrollige aknakesest, kas vedelik on selge (ei ole hägune ega sisalda võõrosakesi) ning värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.
- Ühe või enama õhumulli esinemine on normaalne.
- Enne kasutamist oodake 30 minutit (ja mitte üle 8 tunni).

Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

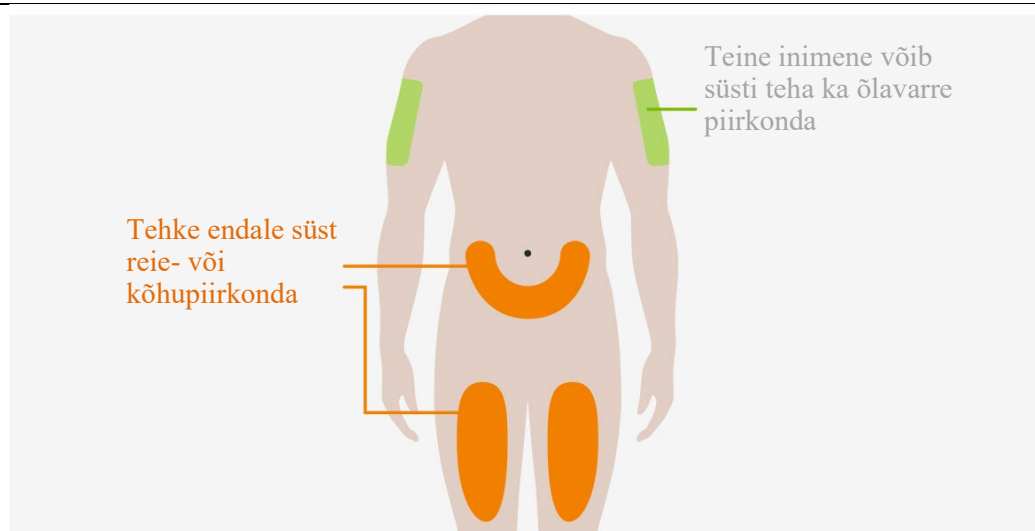
Ärge soojendage süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees ega otsese päikesevalguse käes.

Ärge süstige lahust, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab võõrosakesi.

Ärge kasutage süstlit, mis on olnud karbist välja võetud üle 8 tunni.

Ärge praegu veel nõelakorki eemaldage.

4. Valige süstekoht

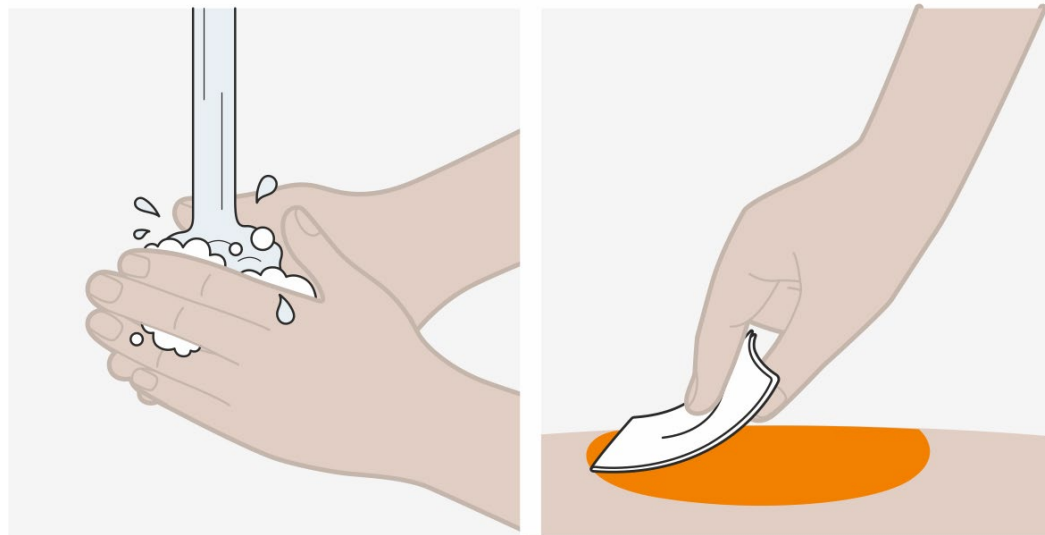


- Te saate Nucala't süstida reie- või kõhupiirkonda.
- Kui süsti teeb keegi teine, võib ta kasutada ka õlavarre piirkonda.

- Kui teil on vaja rohkem kui ühte süsti, siis jätke iga süstekoha vahele vähemalt 5 cm.

Ärge süstige kohta, kus nahk on verevalumiga, hell, punetav või kõva.
Tehke süst vähemalt 5 cm kaugusele nabast.

5. Puhastage süstekoht



- Peske käed seebi ja veega puhtaks.
- Puhastage süstekoht, pühkides naha alkoholipadjakesega puhtaks ja lastes sellel õhu käes kuivada.

Ärge puutuge süstekohta uuesti enne, kui süst on tehtud.

Süstimine

6. Eemaldage nõelakork



- Eemaldage otsesuunas tõmmates süstilt nõelakork, lukudes käega nõelast eemale (nagu joonisel näidatud). Eemaldamiseks võib olla vaja nõelakorki üsna kõvasti tõmmata.
- Ärge muretsege, kui näete nõela otsas vedelikutilka. See on normaalne.
- Süstige kohe pärast nõelakorgi eemaldamist ja **alati** 5 minuti jooksul.

Ärge laske nõelal ühegi pinna vastu puutuda.

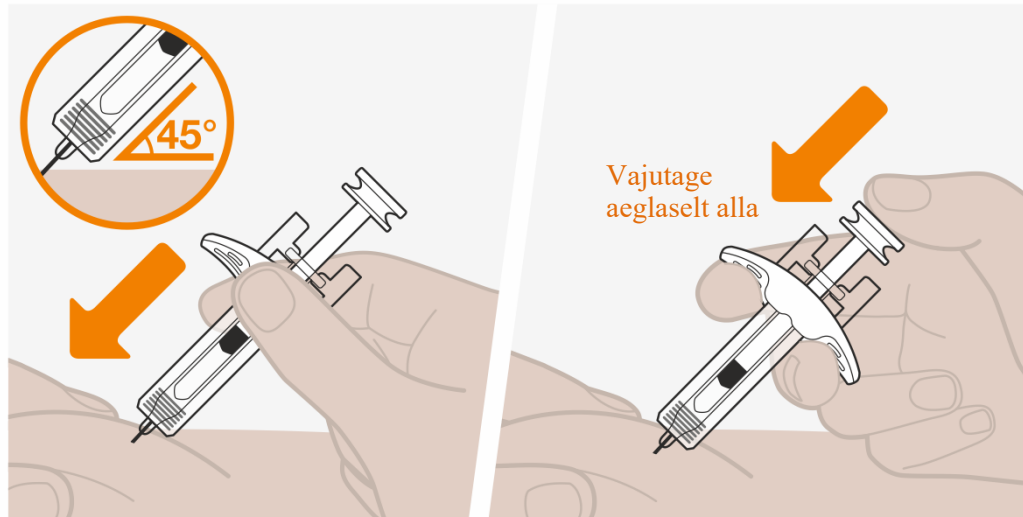
Ärge nõela puudutage.

Ärge praegu kolbi puutuge, sest võite kogemata vedelikku välja suruda ja ei pruugi saada täisannust.

Ärge väljutage süstlist õhumulle.

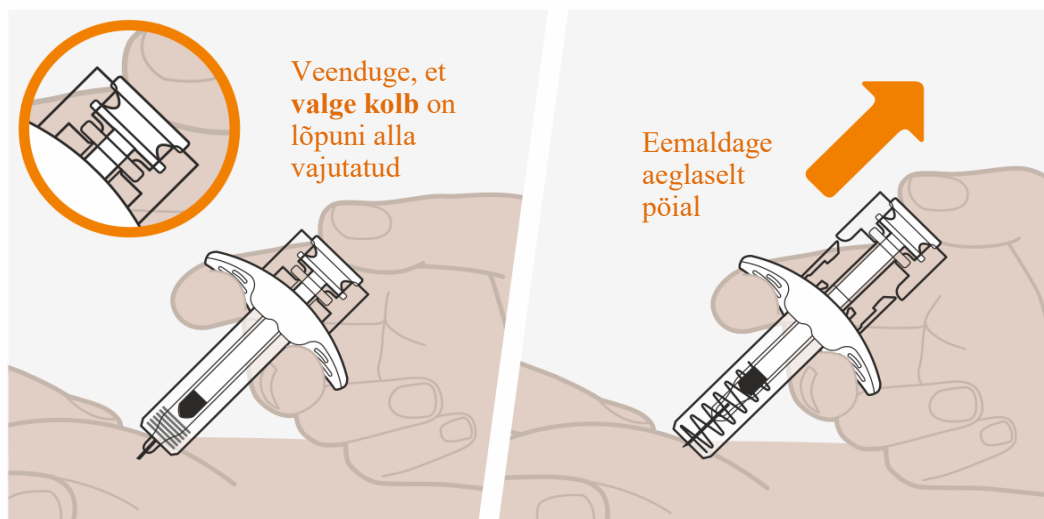
Ärge pange nõelakorki tagasi süstlile. Sellega võib kaasneda nõelatorkevigastus.

7. Alustage süstimist



- Võtke süstekohas nahavolt vaba käe sõrmede vahele. Hoidke nahavolti sõrmede vahel kogu süstimise vältel.
- Torgake nõel täispikkuses 45-kraadise nurga all nahavolti, nagu pildil näidatud.
- Asetage põial kolvile ja sõrmed valgele sõrmeäärikule, nagu pildil näidatud.
- Annuse süstimiseks vajutage kolb aeglaselt alla.

8. Lõpetage süstimine



- Veenduge, et kolb on lõpuni alla vajutatud (sulgur on jõudnud süstli otsa) ja kogu lahus on süstitud.
- Eemaldage aeglaselt põial. See võimaldab kolvil üles liikuda ja nõela süstli sisse tõmmata.
- Kui süst on tehtud, vabastage nahavolt.

• Te võite märgata süstekohas väikest veretilka. See on normaalne. Vajadusel suruge vastu süstekohta vati- või marlitampoon. • Ärge pange nõelakorki tagasi süstlile. • Ärge süstekohta hõõruge.
Hävitamine
9. Kasutatud süstli hävitamine
• Hävitage kasutatud süstel ja nõelakork vastavalt kohalikele nõuetele. Vajadusel pidage nõu oma arsti või apteekriga. • Hoidke kasutatud süstleid ja nõelakorke laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nucala 40 mg süstelahus süstlis mepolizumab

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.
- Ravim on välja kirjutatud teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased nagu teie lapsel.
- Kui lapsel 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
7. Kuidas Nucala't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. 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, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest.

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

Nucala võib vähendada astmahoogude arvu, kui laps kasutab juba ravimeid, näiteks suures annuses inhaleeritavaid ravimeid, kuid nende ravimitega ei ole saavutatud head kontrolli tema astma üle. Kui laps võtab ravimeid, mida nimetatakse *suukaudseteks kortikosteroidideks*, võib Nucala aidata vähendada ööpäevast annust, mida ta vajab astma kontrolli all hoidmiseks.

Mepolizumab, Nucala toimeaine, blokeerib valku nimega *interleukiin-5*. Blokeerides selle valgu toimet, piirab see luuüdis eosinofiilide tootmist ning vähendab eosinofiilide arvu vereringes ja kopsudes.

2. Mida on vaja teada enne Nucala kasutamist

Nucala't ei tohi kasutada

- kui laps on mepolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

➔ Kui arvate, et see kehtib lapse kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Astma süvenemine

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

- ➔ Kui pärast Nucala'ga ravi alustamist puudub endiselt kontroll lapse 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 lapsel 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 lapsel juba esineb parasitaarne infektsioon, tuleb see välja ravida enne Nucala'ga ravi alustamist. Kui laps elab piirkonnas, kus neid infektsioone esineb sageli või reisib sellisesse piirkonda:

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

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks **alla 6-aastastel lastel**.

Muud ravimid ja Nucala

Teatage oma arstile, kui laps kasutab, on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teised astmaravimid

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

Rasedus ja imetamine

Patsiendid, kes on rasedad, arvavad end olevat rasedad või kavatsevad rasestuda, peavad enne selle ravimi kasutamist **nõu pidama oma arstiga**.

Ei ole teada, kas Nucala koostisosad erituvad rinnapiima. **Imetavad patsiendid peavad** enne Nucala kasutamist **nõu pidama oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Nucala sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 40 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Nucala't kasutada

Nucala't manustatakse nahaaluse (*subkutaanse*) süstena.

Arst või meditsiiniõde otsustab, kas te võite ise lapsele Nucala't süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Nucala't õigesti süstida.

Soovitav annus lastele vanuses 6...11 aastat on 40 mg. 1 süst tehakse iga nelja nädala järel.

Süstli kasutusjuhend on toodud käesoleva infolehe lõpus.

Kui te kasutate Nucala't rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et olete süstinud liiga palju Nucala't, **võtke** nõu küsimiseks **ühendust oma arstiga**.

Kui Nucala annus jääb manustamata

Te peate Nucala järgmise annuse süstima niipea kui meelde tuleb. Kui te ei märka, et olete unustanud annuse manustamata ja käes on juba järgmise annuse manustamise aeg, siis süstige lihtsalt järgmine annus nagu ette nähtud. Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Nucala'ga ravi lõpetamine

Ärge lõpetage Nucala süstide tegemist, kui arst ei ole seda soovitanud. Nucala'ga ravi katkestamine või lõpetamine võib põhjustada lapse astmanähtude ja –hoogude taastekkimist.

Kui lapse 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 mööduvad, 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, nää, huulte, keele või suu turse;
- nõgestõbi;
- lööve.

➔ Kui arvate, et lapsel võib olla tekkinud allergiline reaktsioon, **pöörduge otsekohe arsti poole**.

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

➔ rääkige sellest arstile enne Nucala manustamist.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- peavalu.

Sage: 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;
- artralgia (liigesevalu);

- neelupõletik (kurguvalu);
- ninakinnisus.

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st

- herpes zoster (vöötohatis).

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st

- rasked allergilised reaktsioonid (*anafülaksia*).

➔ Kui lapsel tekib mõni nimetatud sümptomitest, **rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui lapsel 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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades 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 kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Nucala süstli võib külmkapist välja võtta ja hoida seda avamata karbis kuni 7 päeva toatemperatuuril (kuni 30°C) valguse eest kaitstult. Kui ravimit hoitakse väljaspool külmkappi üle 7 päeva, tuleb see minema visata.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nucala sisaldab

Toimeaine on mepolizumab.

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 40 mg mepolizumabi.

Teised koostisosad on sahharoos, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, dinaatriumedetaat, süstevesi.

Kuidas Nucala välja näeb ja pakendi sisu

Nucala on saadaval 0,4 ml selge kuni opalestseeruva, värvitu või kahvatukollase kuni kahvatupruuni lahusena ühekordselt kasutatavas süstlis.

Nucala on saadaval 1 süstlit sisaldava pakendina või 3 süstlit sisaldava mitmikpakendina.

Müügiloa hoidja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Iirimaa

Tootja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00

diam@gsk.com

FI.PT@gsk.com

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. 40 mg süstli üksikasjalik kasutusjuhend

Manustada üks kord iga nelja nädala järel.

Järgige käesolevat süstli kasutusjuhendit. Kasutusjuhendi mittejärgimine võib mõjutada süstli õiget toimimist. Samuti õpetatakse teid süstlit kasutama. Nucala süstel on **ainult nahaaluseks** (subkutaanseks) süstimiseks.

Kuidas Nucala't säilitada

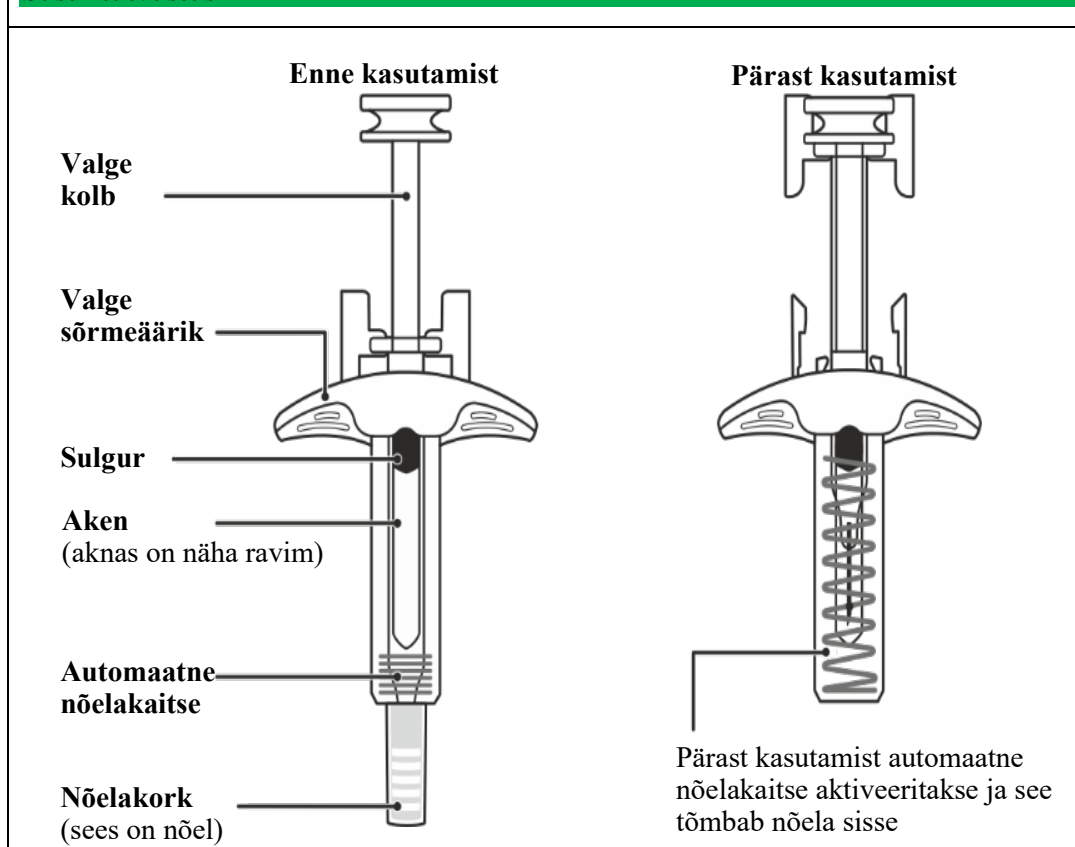
- Hoida külmkapis enne kasutamist.
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstlit karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Vajadusel võib süstlit hoida originaalkarbis toatemperatuuril (kuni 30°C) mitte üle 7 päeva. Kui süstlit on hoitud väljaspool külmkappi üle 7 päeva, visake see ettevaatlikult minema.
- Mitte hoida temperatuuril üle 30°C.

Enne Nucala kasutamist

Süstlit tuleb kasutada ainult üks kord ja seejärel minema visata.

- **Ärge** jagage Nucala süstlit ühegi teise inimesega.
- **Ärge** süstlit raputage.
- **Ärge** kasutage süstlit, mis on kukkunud vastu kõva pinda.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see tundub olevat kahjustatud.
- Eemaldage nõelakork alles vahetult enne süstimist.

Süstli tutvustus



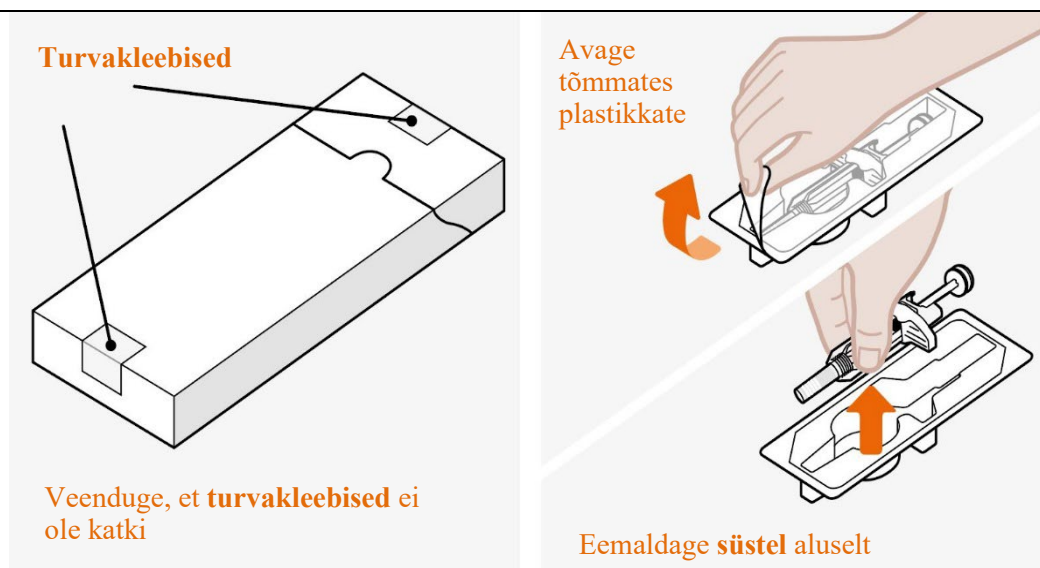
Ettevalmistus

2. Pange valmis vajalikud vahendid

Valige puhas, hästi valgustatud pind. Veenduge, et teil on käeulatuses:

- Nucala süstel
- Alkoholipadjake (ei kuulu pakendisse)
- Marli- või vatitampoon (ei kuulu pakendisse)

2. Võtke süstel välja

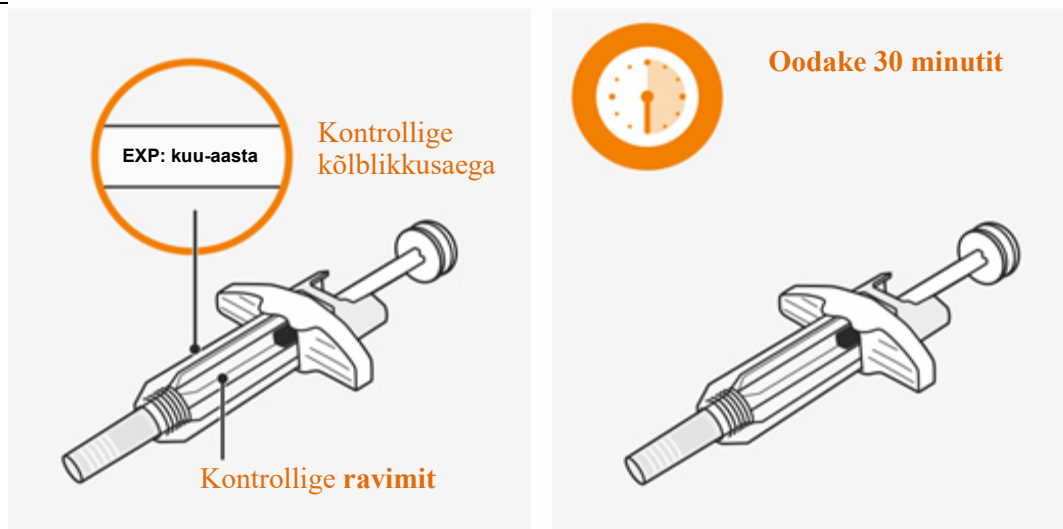


- Võtke karp külmkapist välja. Kontrollige, et turvakleebised ei oleks katki.
- Võtke alus karbist välja.
- Tõmmake lahti ja eemaldage aluse kilekate.
- Eemaldage süstel ettevaatlikult aluselt, hoides kinni selle keskosast.
- Asetage süstel toatemperatuuril olevale puhtale tasasele pinnale, kus ei ole otsest päikesevalgust ja kus see ei ole lastele kättesaadav.

Ärge kasutage süstlit, kui karbil olev turvakleebis on katki.

Ärge praegu veel nõelakorki eemaldage.

3. Kontrollige pen-süstlit ja oodake 30 minutit enne kasutamist



- Kontrollige kõlblikkusaega süstli etiketil.
- Kontrollige aknast, kas vedelik on selge (ei ole hägune ega sisalda võõrosakesi) ning värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.
- Ühe või enama õhumulli esinemine on normaalne.
- Enne kasutamist oodake 30 minutit (ja mitte üle 8 tunni).

Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

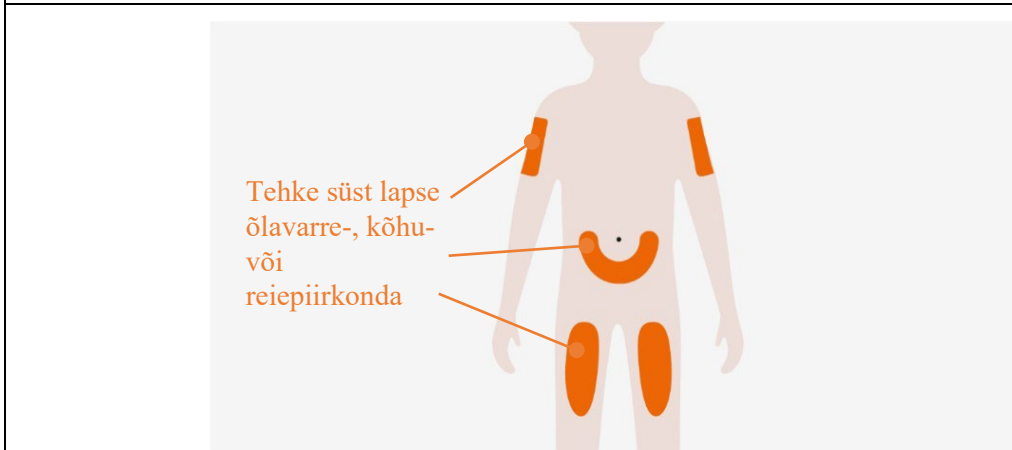
Ärge soojendage süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees ega otsese päikesevalguse käes.

Ärge süstige lahust, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab võõrosakesi.

Ärge kasutage süstlit, mis on olnud karbist välja võetud üle 8 tunni.

Ärge praegu veel nõelakorki eemaldage.

4. Valige süstekoht

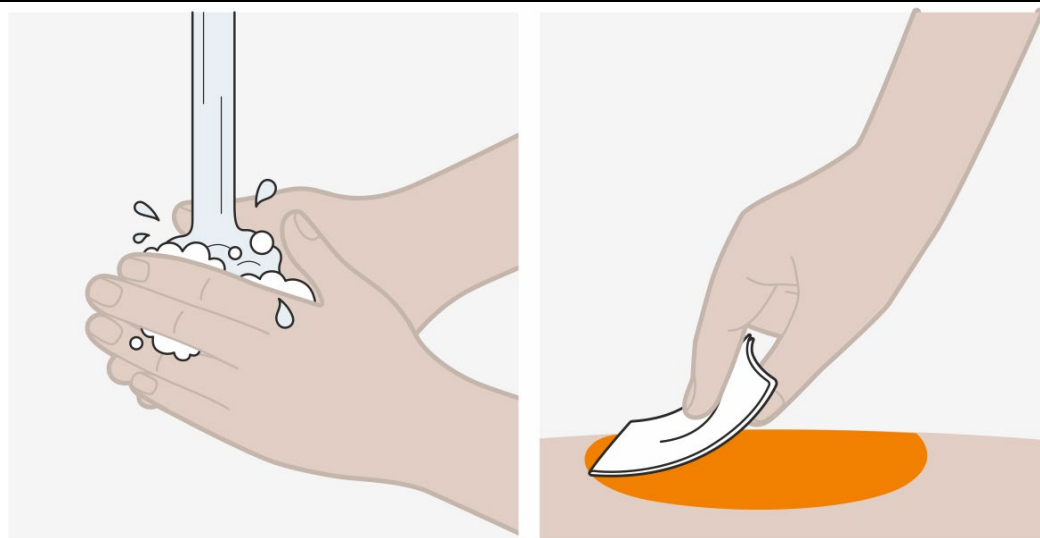


- Te võite Nucala't süstida lapse õlavarre-, kõhu- või reiepiirkonda.

Ärge süstige kohta, kus nahk on verevalumiga, hell, punetav või kõva.

Tehke süst vähemalt 5 cm kaugusele nabast.

5. Puhastage süstekoht



- Peske käed seebi ja veega puhtaks.
- Puhastage süstekoht, pühkides naha alkoholipadjakesega puhtaks ja lastes sellel õhu käes kuivada.

Ärge puutuge puhastatud süstekohta uuesti enne, kui süst on tehtud.

Süstimine

6. Eemaldage nõelakork



- Eemaldage otsesuunas tõmmates süstlilt nõelakork, liikudes käega nõelast eemale (nagu joonisel näidatud). Eemaldamiseks võib olla vaja nõelakorki üsna kõvasti tõmmata.
- **Ärge** muretssege, kui näete nõela otsas vedelikutilka. See on normaalne.
- Süstige kohe pärast nõelakorgi eemaldamist ja **alati** 5 minuti jooksul.

Ärge laske nõelal ühegi pinna vastu puutuda.

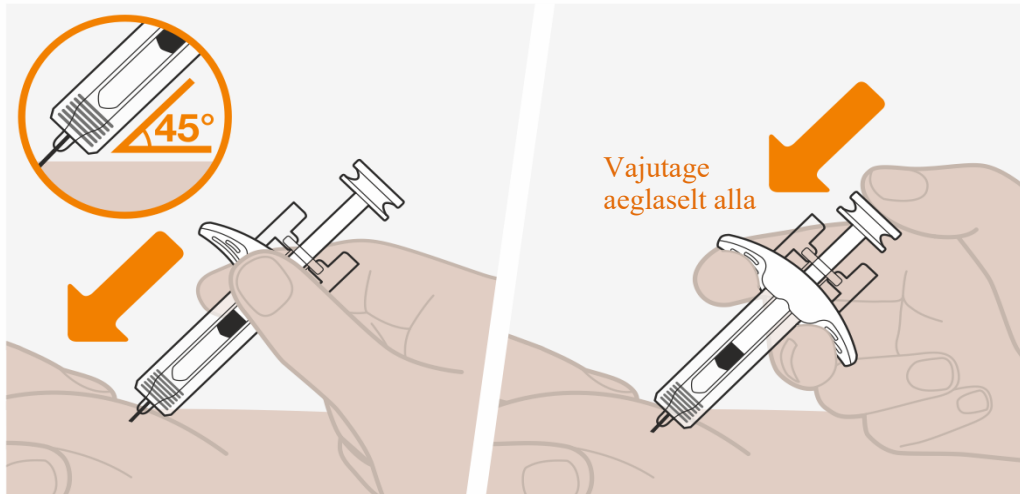
Ärge nõela puudutage.

Ärge praegu kolbi puutuge, sest võite kogemata vedelikku välja suruda ja ei pruugi manustada täisannust.

Ärge väljutage süstlist õhumulle.

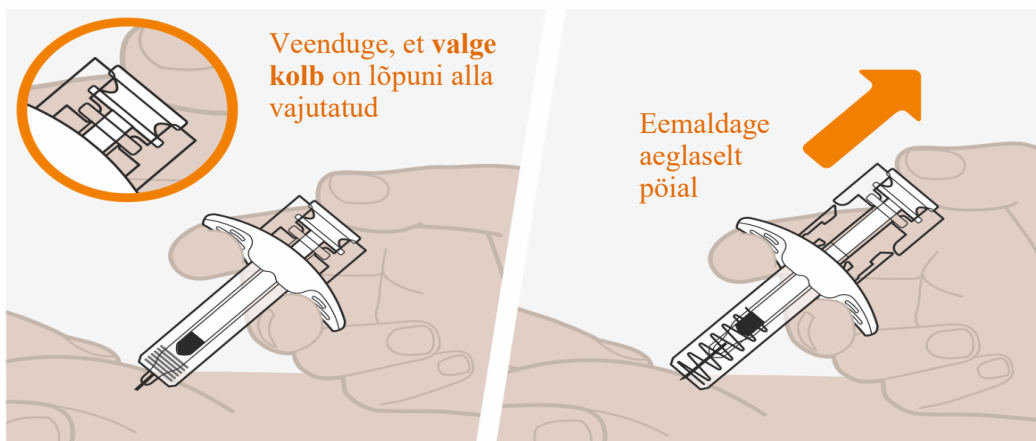
Ärge pange nõelakorki tagasi süstlile. Sellega võib kaasneda nõelatorkevigastus.

7. Alustage süstimist



- Võtke süstekohas nahavolt vaba käe sõrmede vahele. Hoidke nahavolti sõrmede vahel kogu süstimise vältel.
- Torgake nõel täispikkuses 45-kraadise nurga all nahavolti, nagu pildil näidatud.
- Asetage põial kolvile ja sõrmed valgele sõrmeäärikule, nagu pildil näidatud.
- Annuse süstimiseks vajutage kolb aeglaselt alla.

8. Lõpetage süstimine



- Veenduge, et kolb on lõpuni alla vajutatud (sulgur on jõudnud süstli otsa) ja kogu lahus on süstitud.
- Eemaldage aeglaselt põial. See võimaldab kolvil üles liikuda ja nõela süstli sisse tõmmata.
- Kui süst on tehtud, vabastage nahavolt.
- Te võite märgata süstekohas väikest veretilka. See on normaalne. Vajadusel suruge vastu süstekohta vati- või marlitampoon.
- **Ärge** pange nõelakorki tagasi süstlile.
- **Ärge** süstekohta hõõruge.

Hävitamine

9. Kasutatud süstli hävitamine

- Hävitage kasutatud süstel ja nõelakork vastavalt kohalikele nõuetele. Vajadusel pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- **Hoidke kasutatud süstleid ja nõelakorke laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nucala 100 mg süstelahuse pulber mepolizumab

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
7. 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 ja EGPA** (eosinofiilne granulomatoos polüangiitiga) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest. Seda kasutatakse ka **CRSwNP** (krooniline rinosinusiit koos ninapolüüpidega) ja **HES** (hüper eosinofiilne sündroom) raviks täiskasvanutel.

Mepolizumab, Nucala toimeaine, blokeerib valku nimega interleukiin-5. Blokeerides selle valgu toimet, piirab see luuüdis eosinofiilide tootmist ning vähendab eosinofiilide arvu vereringes ja kopsudes.

Raske eosinofiilne astma

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

Nucala võib vähendada astmahoogude arvu, kui teie (või teie laps) 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.

Krooniline rinosinusiit koos nina polüüpidega (CRSwNP)

CRSwNP on seisund, mille puhul on inimestel veres ning nina ja ninaõõnesid voorderdavates kudedes liiga palju eosinofiile (teatud tüüpi vere valgeliblede). See võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu ummistunud nina ja lõhnataju kadumine ning nina sisemusse moodustuvad pehmed kasvud (nn ninapolüübid).

Nucala vähendab eosinofiilide arvu veres ja võib vähendada teie polüüptide suurust, leevendab teie ninakinnisust ja aidata vältida nina polüüptide operatsiooni.

Nucala võib aidata vähendada ka vajadust suukaudsete kortikosteroidide järele, et teie sümptomeid kontrollida.

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA)

EGPA on seisund, mille puhul inimestel on veres ja kudedes liiga palju eosinofiile (teatud tüüpi valgelibled) ning samuti esineb vaskuliit. See tähendab, et tegemist on veresoonte põletikuga. See seisund mõjutab kõige sagedamini kopsusid ja põskkoopaid, kuid sageli ka teisi organeid, nagu nahk, süda ja neerud.

Nucala võib aidata kontrollida ja edasi lükata nende EGPA sümptomite ägenemist. See ravim võib aidata ka vähendada suukaudsete kortikosteroidide igapäevast annust, mida vajate sümptomite kontrollimiseks.

Hüper eosinofiilne sündroom (HES)

Hüper eosinofiilne sündroom (HES) on seisund, mille puhul veres on suur eosinofiilide (vererakkude tüüp) arv. Need rakud võivad kahjustada organeid, eriti südant, kopse, närve ja nahka. Nucala aitab vähendada teie sümptomeid ja ennetada ägenemisi. Kui te võtate ravimeid, mida sageli nimetatakse suukaudseteks kortikosteroidideks, võib Nucala aidata vähendada ka päevast annust, mida te vajate HES sümptomite/puhangute kontrollimiseks.

2. Mida on vaja teada enne Nucala kasutamist

Nucala't ei tohi kasutada

- 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 süvenemine

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

- ➔ Kui pärast Nucala'ga 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

Raske eosinofiilne astma ja EGPA

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks raske eosinofiilse astma või EGPA raviks **lastel vanuses alla 6 eluaasta**.

CRSwNP ja HES

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel või noorukitel CRSwNP või HES raviks.

Muud ravimid ja Nucala

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

Teised astma, CRSwNP, EGPA ja HES ravimid

- ✗ Pärast Nucala'ga ravi alustamist **ei tohi järsku lõpetada** astmahoogusid ennetavate ravimite ja CRSwNP, EGPA ning HES ravimite kasutamist. Nende ravimite (eriti *suukaudseteks 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.

Nucala sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Nucala't kasutada

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

Raske eosinofiilne astma

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

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

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Soovitatav annus on 40 mg. Teile tehakse üks süst iga nelja nädala järel.

CRSwNP

Täiskasvanud

Soovitatav annus täiskasvanutele on 100 mg. Teile manustatakse 1 süst iga nelja nädala järel.

EGPA

Täiskasvanud ja noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad

Soovitatav annus täiskasvanutele ja noorukitele on 300 mg. Teile manustatakse 3 süsti iga nelja nädala järel.

Lapsed vanuses 6 kuni 11 aastat

Lapsed, kes kaaluvad 40 kg või rohkem:

Soovitatav annus on 200 mg. Teile manustatakse 2 süsti iga nelja nädala järel.

Lapsed, kes kaaluvad vähem kui 40 kg:

Soovitatav annus on 100 mg. Teile manustatakse 1 süst iga nelja nädala järel.

Süstekohad peavad olema vähemalt 5 cm kaugusel teineteisest.

HES

Täiskasvanud

Soovitatav annus täiskasvanutele on 300 mg. Teile manustatakse 3 süst iga nelja nädala järel.

Süstekohad peavad olema vähemalt 5 cm kaugusel teineteisest.

Kui Nucala annus jääb manustamata

Võtke nüpea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et kokku leppida uue visiidi aeg.

Nucala'ga ravi lõpetamine

Ärge lõpetage Nucala süstide tegemist, kui arst ei ole seda soovitanud. Nucala'ga ravi katkestamine või lõpetamine võib põhjustada haigusnähtude ja –hoogude taastekkimist.

Kui teie sümptomid 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, näo, huulte, keele või suu turse;
- nõgestõbi;
- lööve.

➔ Kui arvate, et teil (või teie lapsel) võib olla tekkinud allergiline reaktsioon, **pöörduge otsekohe arsti poole**.

Kui teil (või teie lapsel) on tekkinud sarnane reaktsioon ükskõik millise süsti või ravimi suhtes,

➔ rääkige sellest arstile enne Nucala manustamist.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- peavalu.

Sage: 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;
- artralgia (liigesevalu);
- neelupõletik (kurguvalu);
- ninakinnisus.

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st

- herpes zoster (vöötohatis).

Harv: 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 teatamine

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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**) kaudu. Teatades 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 kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg 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.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

8. Üksikasjalikud juhised kasutamise ja käsitlemise, manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise kohta

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

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.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised iga viaali puhul

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.

100 mg annuse manustamisjuhised

1. Subkutaanseks manustamiseks tuleb eelistatavalt kasutada 1 ml polüpropüleensüstalt ühekordselt kasutatava nõelaga suuruses 21G kuni 27G x 13 mm.
2. Vahetult enne manustamist tõmmata viaalist 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.

Kui ettenähtud annuse manustamiseks on vaja rohkem kui ühte viaali, korrake samme 1-3. Soovitav on, et üksikud süstekohad oleksid üksteisest vähemalt 5 cm kaugusel.

40 mg annuse manustamisjuhised

1. Subkutaanseks manustamiseks tuleb eelistatavalt kasutada 1 ml polüpropüleensüstalt ühekordselt kasutatava nõelaga suuruses 21G kuni 27G x 13 mm.
2. Vahetult enne manustamist tõmmata süstlasse 0,4 ml manustamiskõlblikuks muudetud Nucala't. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi loksutada, sest see võib viia vahu või sademe tekkeni. Järele jäänud lahus tuleb minema visata.
3. Manustada 0,4 ml süstelahust (vastab 40 mg mepolizumabile) naha alla õlavarre-, reie- või kõhupiirkonnas.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet mepolisumabi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse kliinilistest uuringutest, kirjandusest ja spontaansetest juhtumitest kättesaadavaid andmeid herpes zosteri ja artralgia kohta, tihedat ajalist seost, positiivset de-challenge'i ja usutavat toimemehhanismi silmas pidades peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost mepolizumabi ja herpes zosteri vahel ning mepolizumabi ja artralgia vahel vähemalt mõistlikuks võimaluseks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et mepolizumabi sisaldavate ravimite tootekirjeldust tuleks vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Mepolisumabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et mepolisumabi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.