

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 100 mg mepolitsumabia.

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 100 mg mepolitsumabia.

Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg mepolitsumabia.

Mepolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas tai opalisoiva, väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea eosinofiilinen astma

Nucala on tarkoitettu lisähoitona vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille (ks. kohta 5.1).

Krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Nucala on tarkoitettu intranasaalisten kortikosteroidien lisähoitona aikuisten vaikean CRSwNP:n hoitoon, kun systeemiset kortikosteroidit ja/tai leikkaushoito eivät tuota riittävää hoitotasapainoa.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Nucala on tarkoitettu lisähoitona vähintään 6-vuotiaille potilaille, joilla on relapsoiva-remittoiva tai hoitoresistentti eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA).

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Nucala on tarkoitettu lisähoitona aikuisten hypereosinofiilisen oireyhtymän (HES) hoitoon, kun sen hoitotasapaino on riittämätön eikä sille ole löydetty ei-hematologista sekundaarista syytä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Nucala-hoitoa saavat määrätä vain vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman, CRSwNP:n, EGPA:n tai HES:n diagnosointiin ja hoitoon perehtyneet lääkärit.

Annostus

Vaikea eosinofiilinen astma

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Suosittelut mepolitsumabiannos on 100 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

6–11-vuotiaat lapset

Suosittelut mepolitsumabiannos on 40 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Lääkäri arvioi hoidon jatkamisen tarpeellisuuden vähintään vuoden välein taudin vaikeusasteen ja pahenemisvaiheiden perusteella.

Krooninen polypottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Aikuiset

Suosittelut mepolitsumabiannos on 100 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Jos 24 viikkoa jatkuneen CRSwNP-hoidon jälkeen ei todeta vastetta, voidaan harkita muita hoitoja. Joillakin potilailla aluksi saavutettu osittainen vaste saattaa parantua, kun hoitoa jatketaan yli 24 viikon ajan.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Suosittelut mepolitsumabiannos on 300 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Mepolitsumabin annostelua EGPA:ta sairastaville 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille tukevat mallinnus- ja simulaatiotiedot (ks. kohta 5.2).

6–11-vuotiaat lapset, joiden paino on ≥ 40 kg

Suosittelut mepolitsumabiannos on 200 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

6–11-vuotiaat lapset, joiden paino on < 40 kg

Suosittelut mepolitsumabiannos on 100 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Lääkäri arvioi hoidon jatkamisen tarpeellisuuden vähintään vuoden välein taudin vaikeusasteen ja oireiden perusteella.

Hoidon jatkamisen tarpeellisuutta on arvioitava myös sellaisten potilaiden kohdalla, joille kehittyy henkeä uhkaavia EGPA:n oireita, sillä Nucala-valmistetta ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Aikuiset

Suosittelun mepolitsumabiannos on 300 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Lääkäri arvioi hoidon jatkamisen tarpeellisuuden vähintään vuoden välein taudin vaikeusasteen ja oireiden hallinnan perusteella.

Hoidon jatkamisen tarpeellisuutta on arvioitava myös sellaisten potilaiden kohdalla, joille kehittyy henkeä uhkaavia HES:n oireita, sillä Nucala-valmistetta ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten eikä maksan vajaatoiminnassa. (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Vaikea eosinofiilinen astma

6–11-vuotiaat lapset

Nucala 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten ja 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku ovat sopivia valmistemuotoja tälle potilasjoukolle.

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä tai 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku eivät ole tarkoitettu tälle potilasjoukolle.

Alle 6-vuotiaat lapset

Mepolitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP) alle 18-vuotiailla lapsilla

Mepolitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti EGPA alle 6-vuotiailla lapsilla

Mepolitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) alle 18-vuotiailla lapsilla

Mepolitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä tai esitäytetty ruisku

Esitäytetty kynä tai esitäytetty ruisku on tarkoitettu käytettäväksi vain injektioon ihon alle (s.c.).

Potilas itse tai potilaasta huolehtiva henkilö voi antaa Nucala-valmisteen, jos potilasta hoitava terveydenhuollon ammattilainen katsoo sen olevan sopivaa ja potilaalle tai potilaasta huolehtivalle henkilölle annetaan koulutus injektiotekniikasta.

Terveydenhuollon ammattilaisen tai koulutetun potilaasta huolehtivan henkilön tulee antaa lääke 6–11-vuotiaille lapsille.

Itseannostelussa suositellut injektiokohdat ovat vatsa tai reisi. Potilaasta huolehtiva henkilö voi antaa injektion myös olkavarteen.

Jos annos vaatii useamman kuin yhden injektion, injektiokohtien väliin on suositeltavaa jäädä vähintään 5 cm.

Yksityiskohtaiset ohjeet Nucala-valmisteen antoon ihon alle esitäytetyllä kynällä tai esitäytetyllä ruiskulla annetaan pakkausselosteen käyttöohjeissa.

Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Esitäytetty ruisku on tarkoitettu käytettäväksi vain injektioon ihon alle (s.c.).

Terveydenhuollon ammattilaisen tai potilaasta huolehtivan henkilön tulee antaa Nucala-valmiste. Sen voi antaa potilaasta huolehtiva henkilö, jos terveydenhuollon ammattilainen katsoo sen olevan sopivaa ja potilaasta huolehtivalle henkilölle annetaan koulutus injektiotekniikasta.

Suosittelut injektiokohdat ovat olkavarsi, vatsa tai reisi.

Yksityiskohtaiset ohjeet Nucala-valmisteen antoon ihon alle esitäytetyllä kynällä tai esitäytetyllä ruiskulla annetaan pakkausselosteen käyttöohjeissa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Astman pahenemisvaiheet

Mepolitsumabia ei saa käyttää astman akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon.

Hoidon aikana voi esiintyä astmaan liittyviä haitallisia oireita tai pahenemisvaiheita. Potilaita kehoitetaan hakeutumaan lääkärin hoitoon, elleivät astmaoireet lievity tai jos ne pahenevat hoidon aloittamisen jälkeen.

Kortikosteroidit

Kortikosteroidien äkillistä lopettamista ei suositella mepolitsumabi-hoidon aloittamisen jälkeen. Tarvittaessa kortikosteroidiannoksia voidaan pienentää asteittain lääkärin valvonnassa.

Yliherkkyyshäiriöt ja lääkkeen antoon liittyvät häiriöt

Mepolitsumabi-injektion antamisen jälkeen on esiintynyt akuutteja ja viivästyneitä systeemisiä häiriöitä, mukaan lukien yliherkkyyshäiriöitä (esim. anafylaksiaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, ihottumaa, bronkospasmeja, verenpaineen laskua). Nämä häiriöt ilmaantuvat yleensä tuntien kuluessa lääkkeen antamisesta, mutta joissakin tapauksissa on esiintynyt viivästyneitä häiriöitä (tavallisesti useiden päivien kuluttua). Näitä häiriöitä voi ilmentyä ensimmäisen kerran vasta pitkään jatkuneen hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Jos yliherkkyyshäiriöitä ilmenee, tulee aloittaa tarvittava asianmukainen hoito.

Loistartunnat

Eosinofiilit saattavat olla osallisena tietyissä loismatoinfektioiden immunologisissa vasteissa. Potilaan mahdolliset loismatoinfektiot on hoidettava ennen mepolitsumabi-hoidon aloittamista. Jos potilas saa loistartunnan Nucala-hoidon aikana eikä loisinfektioiden hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä saavuteta hoitovastetta, on harkittava Nucala-hoidon tilapäistä keskeyttämistä.

Henkeä tai elinten toimintaa uhkaava eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Nucala-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on henkeä tai elinten toimintaa uhkaava EGPA (ks. kohta 4.2).

Henkeä uhkaava hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Nucala-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla HES:ään liittyy henkeä uhkaavia oireita (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Sytokromi P450 -entsyymit, uloskuljetus- eli effluksimekanismit ja proteiineihin sitoutuminen eivät vaikuta mepolitsumabipuhdistumaan. Proinflammatoristen sytokiiniin (esim. IL-6:n) suurentuneiden pitoisuuksien on havaittu estävän maksasolujen pinnalla olevien vastinreseptorien välityksellä CYP450-entsyymien ja lääkeaineiden kuljetusproteiinien muodostumista. Systeemisten tulehdusmerkkiaineiden lisääntyminen on kuitenkin vähäistä vaikeassa hoitoresistentissä eosinofiilisessa astmassa, eikä ole havaittu viitteitä IL-5-reseptorin alfa-alayksikön ilmentymisestä maksasolujen pinnalla. Siksi mepolitsumabin yhteisvaikutuksia pidetään epätodennäköisinä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mepolitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta). Mepolitsumabi läpäisee apinoiden istukan. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, onko mepolitsumabilla ihmisikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

Varmuuden vuoksi Nucalan käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Nucalan käyttöä raskauden aikana tulisi harkita vain, jos hoidosta odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva riski.

Imetys

Mepolitsumabin erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole tietoja. Mepolitsumabia erittyi kuitenkin jaavanmakakien maitoon pitoisuuksina, jotka olivat alle 0,5 % plasmassa mitatuista pitoisuuksista.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Nucala-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia hedelmällisyystietoja ei ole. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa IL-5-vasta-aineiden ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nucala-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vaikea eosinofiilinen astma

Vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavien aikuisten ja nuorten lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleisimmin raportoidut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat päänsärky (20 %), injektiokohdan reaktiot (8 %) ja selkäkipu (6 %).

Krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa CRSwNP-potilailla yleisimmin ilmoitetut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat päänsärky (18 %) ja selkäkipu (7 %).

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa EGPA-potilailla yleisimmin ilmoitetut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat päänsärky (32 %), injektiokohdan reaktiot (15 %) ja selkäkipu (13 %). Systeemisiä allergisia reaktioita/yliherkkyysoireita ilmoitettiin 4 %:lla EGPA-potilaista.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa HES-potilailla yleisimmin ilmoitetut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat päänsärky (13 %), virtsatieinfektio (9 %) sekä injektiokohdan reaktiot ja kuume (kumpikin 7 %).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset lumekontrolloitujen sekä vaikean eosinofiilisen astman tutkimuksista, joissa potilaat saivat 100 mg mepolitsumabia ihon alle (n = 263), että satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta CRSwNP-potilailla, jotka saivat 100 mg mepolitsumabia ihon alle (n = 206). Lisäksi taulukossa on lueteltu haittavaikutukset EGPA-potilaista, jotka saivat 300 mg mepolitsumabia ihon alle (n = 68) kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 32 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa HES-potilaat saivat 300 mg mepolitsumabia ihon alle (n = 54), sekä markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista ilmoituksista. Turvallisuustietoja on myös saatavilla avoimista jatkotutkimuksista vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla (n = 998), joilla hoidon keston mediaani oli 2,8 vuotta (vaihteluväli 4 viikkoa - 4,5 vuotta). Avoimeen, 20 viikkoa kestäneeseen

jatkotutkimukseen otetuilla HES-potilailla (n = 102) mepolitsumabin turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Infektiot	Alahengitystieinfektio Virtsatieinfektio Nielutulehdus <i>Herpes zoster</i> -infektio**	Yleinen Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyyssreaktiot (systeemiset allergiset reaktiot)* Anafylaksia**	Yleinen Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ylävatsakipu	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ekseema	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Nivelkipu**	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lääkkeen antoon liittyvät reaktiot (systeemiset, ei-allergiset reaktiot)*** Paikalliset injektiokohdan reaktiot Kuume	Yleinen

* Vaikeaa eosinofiilista astmaa koskeneissa tutkimuksissa systeemisten reaktioiden, myös yliherkkyyssreaktioiden, ilmaantuvuus on kokonaisuudessaan ollut verrattavissa lumeryhmässä todettuun ilmaantuvuuteen. Esimerkkejä näiden reaktioiden raportoiduista ilmenemismuodoista ja ilmaantumisajankohdista on kohdassa 4.4.

** Markkinoinnin jälkeisistä spontaaneista raporteista

*** Vaikeaa eosinofiilista astmaa koskeneissa tutkimuksissa systeemisten, ei-allergisten, lääkkeen antoon liittyvien reaktioiden yleisimmät ilmenemismuodot olivat ihottuma, kasvojen ja kaulan punoitus ja lihassärky. Näitä ilmenemismuotoja raportoitiin satunnaisesti, $< 1\%$:lla potilaista, jotka saivat mepolitsumabia 100 mg:n annoksina ihon alle.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti -potilaiden systeemiset reaktiot, mukaan lukien yliherkkyyssreaktiot

Lumekontrolloidussa, 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa systeemisiä allergisia reaktioita (tyypin I yliherkkyyssreaktioita) ilmoitettiin 2 potilaalla ($< 1\%$) mepolitsumabi 100 mg -ryhmässä, lumeryhmässä ei kenelläkään. Muita systeemisiä reaktioita ei esiintynyt kenelläkään mepolitsumabi 100 mg -ryhmässä, kun taas lumeryhmässä niitä esiintyi 1 potilaalla ($< 1\%$).

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti -potilaiden systeemiset reaktiot, mukaan lukien yliherkkyyssreaktiot

Lumekontrolloidussa, 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa systeemisiä (allergisia ja ei-allergisia) reaktioita esiintyi 6 %:lla mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä ja 1 %:lla lumeryhmässä. Systeemisiä allergisia reaktioita / yliherkkyyssreaktioita ilmoitettiin 4 %:lla mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä ja 1 %:lla lumeryhmässä. Systeemisiä ei-allergisia reaktioita (angioedeema) ilmoitettiin yhdellä potilaalla (1 %) mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä eikä kenelläkään lumeryhmässä.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä -potilaiden systeemiset reaktiot, mukaan lukien yliherkkyyssreaktiot

Lumekontrolloidussa, 32 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa mepolitsumabi 300 mg -ryhmän yksi potilas (2 %) ilmoitti systeemisestä reaktiosta (multifokaalinen ihoreaktio), lumeryhmässä ei yksikään.

Paikalliset injektiokohdan reaktiot

Vaikea eosinofiilinen astma

Lumevertailututkimuksissa paikallisia injektiokohdan reaktioita esiintyi 8 %:lla potilaista, jotka saivat mepolitsumabia 100 mg ihon alle, ja 3 %:lla lumeryhmän potilaista. Nämä tapahtumat eivät olleet vakavia, vaan kaikki olivat lieviä tai kohtalaisia ja suurin osa parani muutamassa päivässä. Paikallisia injektiokohdan reaktioita esiintyi pääasiassa hoitoa aloitettaessa ja kolmen ensimmäisen injektion aikana. Myöhempien injektioiden yhteydessä reaktioita raportoitiin harvemmin. Näiden tapahtumien yleisimmin raportoidut ilmenemismuodot olivat kipu, punoitus, turvotus, kutina ja kirvelyn tunne.

Krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa paikallisia injektiokohdan reaktioita (esim. eryteema, kutina) esiintyi 2 %:lla 100 mg mepolitsumabia saaneista potilaista verrattuna < 1 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa paikallisia injektiokohdan reaktioita (esim. kipu, eryteema, turvotus) esiintyi 15 %:lla mepolitsumabia 300 mg saaneista potilaista verrattuna 13 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa paikallisia injektiokohdan reaktioita (esim. kirvely, kutina) esiintyi 7 %:lla mepolitsumabia 300 mg saaneista potilaista verrattuna 4 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Pediatriset potilaat

Vaikea eosinofiilinen astma

Kolmekymmentäseitsemän nuorta (ikä 12–17 v) osallistui neljään 24–52 viikon pituiseen lumekontrolloituun tutkimukseen (25 tutkittavaa sai mepolitsumabia laskimoon tai ihon alle). Kolmekymmentäkuusi pediatria potilasta (ikä 6–11 v) sai mepolitsumabia ihon alle 12 viikon ajan avoimessa tutkimuksessa. 8 viikon hoitotauon jälkeen 30 näistä potilaista sai mepolitsumabia vielä 52 viikon ajan. Turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla. Uusia haittavaikutuksia ei todettu.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Neljä nuorta (ikä 12–17 v) osallistui lumekontrolloituun tutkimukseen 200622, jossa yksi nuorista sai 300 mg mepolitsumabia ja kolme nuorta lumelääkettä 32 viikon ajan. Kaikki neljä nuorta jatkoivat 20 viikkoa kestäneeseen avoimeen jatkotutkimukseen 205203 (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa annettiin laskimoon kerta-annoksia 1 500 mg:aan asti potilaille, joilla oli eosinofiilinen tauti. Viitteitä annokseen liittyvistä toksisista vaikutuksista ei havaittu.

Mepolitsumabin yliannokseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostapauksissa on annettava asianmukaista tukihoitoa ja tarvittaessa seurattava potilaan tilaa.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai mahdollisia Myrkytystietokeskuksen suosituksia noudattaen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX09

Vaikutusmekanismi

Mepolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG1, kappa), joka vaikuttaa voimakkaasti ja spesifisesti ihmisen interleukiini-5 (IL-5):een. IL-5 on tärkein eosinofiilien kasvua ja erilaistumista, kudoksiin kertymistä, aktivoitumista ja elinaikaa säätelevä sytokiini. Mepolitsumabi estää IL-5:n biologista aktiivisuutta nanomolaarisina pitoisuuksina estämällä IL-5:n sitoutumisen eosinofiilisolun pinnalla ilmentyvän IL-5-reseptorikompleksin alfaketjuun. Tämä pysäyttää IL-5:n signaalinvälityksen ja vähentää eosinofiilien tuotantoa ja lyhentää niiden elinikää.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikea eosinofiilinen astma

Kun mepolitsumabia annettiin 100 mg ihon alle 4 viikon välein 32 viikon ajan vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon (aikuisille/nuorille), veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo, joka oli lähtötilanteessa 290 solua/ μ l, oli viikolla 32 laskenut tasolle 40 solua/ μ l ($n = 182$), mikä oli 84 %:n lasku lumeryhmään verrattuna. Samansuuruinen vaikutus veren eosinofiilimäärän vähenemiseen säilyi vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla ($n = 998$) avoimissa jatkotutkimuksissa, joissa hoidon keston mediaani oli 2,8 vuotta (vaihteluväli 4 viikkoa - 4,5 vuotta).

Kun 6–11-vuotiaille lapsille annettiin mepolitsumabia ihon alle 4 viikon välein 52 viikon ajan vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon, 40 mg annosta käytettäessä (tutkittavien paino < 40 kg) veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo, joka oli lähtötilanteessa 306 solua/ μ l ($n = 16$), oli viikolla 52 pienentynyt tasolle 48 solua/ μ l ($n = 15$; pienenemä lähtötilanteesta 85 %). 100 mg annosta käytettäessä (tutkittavien paino ≥ 40 kg) veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo, joka oli lähtötilanteessa 331 solua/ μ l, oli viikolla 52 pienentynyt tasolle 44 solua/ μ l ($n = 10$; pienenemä lähtötilanteesta 87 %).

Aikuisilla, nuorilla ja lapsilla tämän kokoluokan pienenemä havaittiin 4 hoitoviikon kuluessa.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Kun mepolitsumabia annettiin 100 mg ihon alle 4 viikon välein 52 viikon ajan CRSwNP-potilaiden hoitoon, veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo oli viikolla 52 pienentynyt tasolle 60 solua/ μ l ($n = 126$), kun se oli lähtötilanteessa 390 solua/ μ l ($n = 206$). Eli geometrinen keskiarvo oli pienentynyt 83 % lumeeseen verrattuna. Tämän kokoluokan pienenemä havaittiin 4 hoitoviikon kuluessa, ja se säilyi koko 52 viikon hoitajakson ajan.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Kun mepolitsumabia annettiin EGPA-potilaille 300 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein 52 viikon ajan, veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo oli viikolla 52 laskenut tasolle 38 solua/ μ l (n = 64), kun se oli lähtötilanteessa 177 solua/ μ l (n = 68). Geometrinen keskiarvo pieneni 83 % lumelääkkeeseen verrattuna. Tämän kokoluokan pienenemä havaittiin 4 hoitoviikon kuluessa.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Kun mepolitsumabia annettiin HES-potilaille (aikuiset/nuoret) 300 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein 32 viikon ajan, veren eosinofiilimäärän väheneminen havaittiin kahden hoitoviikon kuluessa. Veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo oli viikolla 32 pienentynyt tasolle 70 solua/ μ l (n = 48), kun se oli lähtötilanteessa 1 460 solua/ μ l (n = 54). Eli geometrinen keskiarvo oli pienentynyt 92 % lumeeseen verrattuna. Tämän kokoluokan pienenemä säilyi vielä 20 viikon ajan mepolitsumabihoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa jatkaneilla potilailla.

Immunogeenisuus

Vaikea eosinofiilinen astma, krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP), eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA) ja hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Koska proteiini- ja peptidilääkkeillä saattaa olla immunogeenisia ominaisuuksia, potilaille voi kehittyä mepolitsumabin vasta-aineita hoidon myötä. Lumevertailututkimuksissa 260 vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavaa aikuista ja nuorta ja 196 CRSwNP:tä sairastavaa aikuista sai 100 mg:n annoksia ihon alle, 68 EGPA:ta sairastavaa aikuista sai 300 mg:n annoksia ihon alle ja 53 HES:ää sairastavaa aikuista ja nuorta sai 300 mg:n annoksia ihon alle; astmapotilaista 15:llä (6 %), CRSwNP-potilaista 6:lla (3 %), EGPA-potilaista yhdellä (< 2 %) ja HES-potilaista yhdellä (2 %) oli havaittavissa mepolitsumabin vasta-aineita, kun he olivat saaneet vähintään yhden mepolitsumabiannoksen.

Mepolitsumabin immunogeenisuusprofiili vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla (n = 998), joilla hoidon keston mediaani oli 2,8 vuotta (vaihteluväli 4 viikkoa - 4,5 vuotta) avoimessa jatkotutkimuksessa, tai HES-potilailla (n = 102), joita hoidettiin jatkotutkimuksessa 20 viikon ajan, oli samanlainen kuin lumevertailututkimuksissa.

Kun 6–11-vuotiaille lapsille annettiin vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon mepolitsumabia joko 40 mg ihon alle (tutkittavien paino < 40 kg) tai 100 mg ihon alle (tutkittavien paino $\geq$ 40 kg), mepolitsumabin vasta-aineita oli havaittavissa 2:lla 35:stä (6 %), kun he olivat saaneet vähintään yhden mepolitsumabiannoksen tutkimuksen lyhyen alkuvaiheen aikana. Yhdelläkään lapsella ei ollut havaittavia anti-mepolitsumabivasta-aineita tutkimuksen pitkäkestoisemmassa vaiheessa.

Neutraloivia vasta-aineita todettiin yhdellä vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavalla aikuispotilaalla eikä yhdelläkään CRSwNP-, EGPA- tai HES-potilaista. Suurimmalla osalla potilaista mepolitsumabin vasta-aineet eivät vaikuttaneet havaittavasti mepolitsumabin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan, eikä vasta-ainetittereiden ja veren eosinofiilipitoisuuden muutoksen välillä havaittu korrelaatiota.

Kliininen teho

Vaikea eosinofiilinen astma

Mepolitsumabin teho arvioitiin vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoidossa yli 12-vuotiailla kolmessa kliinisessä 24–52 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmätutkimuksessa. Näiden potilaiden astma joko ei pysynyt hallinnassa (vähintään kaksi vaikeaa pahenemisvaihetta 12 edellisen kuukauden aikana) nykyisellä ylläpito hoidolla, johon kuuluivat vähintään suuret inhaloitavat kortikosteroidiannokset sekä yksi tai useampia muita ylläpitolääkkeitä, tai he olivat riippuvaisia systeemisistä kortikosteroideista. Muita ylläpitolääkkeitä olivat pitkävaikutteiset beeta₂-agonistit (LABA), leukotrieeninsalpaajat, pitkävaikutteiset muskariinireseptorien salpaajat (LAMA), teofylliini ja oraaliset kortikosteroidit (OCS).

Kahteen pahenemisvaiheiden tutkimukseen, MEA112997 ja MEA115588, otettiin mukaan yhteensä 1 192 potilasta, joista 60 % oli naisia ja keski-ikä oli 49 vuotta (vaihteluväli 12–82). Oraalisia kortikosteroideja sai ylläpitohoitona 31 % potilaista MEA1122997-tutkimuksessa ja 24 % MEA115588-tutkimuksessa. Valintakriteerinä oli, että potilailla oli ollut 12 edellisen kuukauden aikana vähintään kaksi vaikeaa astman pahenemisvaihetta, jotka vaativat joko oraalista tai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja että lähtötilanteessa keuhkofunktiot olivat alentuneet (FEV₁ ennen bronkodilataatiota < 80 % aikuisilla ja < 90 % nuorilla). Pahenemisvaiheiden määrä edellisen vuoden aikana oli 3,6 (keskiarvo), ja FEV₁-keskiarvo ennen bronkodilataatiota oli 60 %. Potilaat jatkoivat olemassa olevaa astmalääkitystään tutkimusten aikana.

Oraalisten kortikosteroidien tarvetta kartoittavaan MEA115575-tutkimukseen otettiin mukaan 135 potilasta (55 % naisia, keski-ikä 50 vuotta), jotka käyttivät päivittäin oraalista kortikosteroidia (5–35 mg/vrk) ja suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidiannosta yhdistettynä lisälääkkeeseen ylläpitohoitona.

Tehoa mittaava annoksenmääritystutkimus MEA112997 (DREAM)

MEA112997 oli monikeskustutkimuksena tehty 52 viikon satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumevertailu-rinnakkaisryhmätutkimus, jossa oli mukana 616 vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavaa potilasta. Lumevalmisteseen verrattuna mepolitsumabi vähensi merkittävästi kliinisesti merkittäviä astman pahenemisvaiheita (joiden kriteerinä oli oraalisia/systeemisiä kortikosteroideja ja/tai sairaalahoitoa ja/tai käyntejä ensiapupoliklinikalla vaativa astman vaikeutuminen), kun mepolitsumabin annos oli 75 mg, 250 mg tai 750 mg annettuna laskimoon (i.v.) (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Kliinisesti merkittävien pahenemisvaiheiden esiintymistiheys tutkimusryhmässä (intent to treat, ITT) viikolla 52.

	Mepolitsumabi laskimoon (i.v.)			Lume
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 56	n = 155
Pahenemisvaiheita/vuosi	1,24	1,46	1,15	2,40
Prosentuaalinen väheneminen	48 %	39 %	52 %	
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,52 (0,39–0,69)	0,61(0,46–0,81)	0,48 (0,36–0,64)	
p-arvo	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Pahenemisvaiheiden vähenemistä kartoittava tutkimus MEA115588 (MENSA)

MEA115588 oli monikeskustutkimuksena tehty satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumevertailu-rinnakkaisryhmätutkimus. Tutkimuksessa arvioitiin mepolitsumabin tehoa ja turvallisuutta, kun sitä annettiin lisähoitona 576 potilaalle, joilla oli vaikea hoitoresistentti eosinofiilinen astma, jonka kriteerinä oli perifeerisen veren eosinofiilimäärä vähintään 150 solua/μl hoitoa aloitettaessa tai vähintään 300 solua/μl edellisten 12 kuukauden aikana.

Potilaat saivat 100 mg mepolitsumabia ihon alle, 75 mg mepolitsumabia laskimoon tai lumevalmistetta 4 viikon välein 32 viikon ajan. Ensijainen päätetapahtuma oli kliinisesti merkittävien astman pahenemisvaiheiden esiintymistiheys, ja ne vähenivät tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$) molemmissa mepolitsumabia saavissa hoitoryhmissä lumeryhmään verrattuna. Taulukossa 2 ovat ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset potilasryhmissä, jotka saivat mepolitsumabia ihon alle tai lumevalmistetta.

Taulukko 2: Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset viikolla 32 hoitoaikaan (ITT) mukaisessa potilasjoukossa (MEA115588)

	Mepolitsumabi 100 mg (ihon alle) (s.c.) N = 194	Lume N = 191
Ensisijainen päätetapahtuma		
Kliinisesti merkittävien pahenemisvaiheiden esiintymistiheys		
Pahenemisvaiheita/vuosi	0,83	1,74
Prosentuaalinen väheneminen Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	53 % 0,47 (0,35–0,64)	-
p-arvo	< 0,001	
Toissijaiset päätetapahtumat		
Sairaalahoitoa / ensiapupoliklinikkakäyntejä vaativien pahenemisvaiheiden esiintymistiheys		
Pahenemisvaiheita/vuosi	0,08	0,20
Prosentuaalinen väheneminen Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	61 % 0,39 (0,18–0,83)	–
p-arvo	0,015	
Sairaalahoitoa vaatineiden pahenemisvaiheiden esiintymistiheys		
Pahenemisvaiheita/vuosi	0,03	0,10
Prosentuaalinen väheneminen Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	69 % 0,31 (0,11–0,91)	–
p-arvo	0,034	
FEV₁ (ml) ennen bronkodilataatiota viikolla 32		
Lähtöarvo (SD)	1 730 (659)	1 860 (631)
Muutos lähtötasosta, keskiarvo (SE)	183 (31)	86 (31)
Ero (mepolitsumabi vs. lume)	98	
95 % CI	(11–184)	
p-arvo	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire -(SGRQ) pistearvo viikolla 32		
Lähtöarvo (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Muutos lähtötasosta, keskiarvo (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Ero (mepolitsumabi vs. lume)	-7,0	
95 % CI	(-10,2 – -3,8)	
p-arvo	< 0,001	

Pahenemisvaiheiden väheneminen suhteessa eosinofiilimäärään lähtötilanteessa

Taulukossa 3 ovat yhdistetyn analyysin tulokset kahdesta pahenemisvaiheita kartoittaneesta tutkimuksesta (MEA112997 ja MEA115588) veren eosinofiilimäärän lähtöarvojen mukaan. Lumevalmistetta saaneessa haarassa pahenemisvaiheiden määrä oli sitä suurempi mitä suurempi oli lähtötilanteen eosinofiilimäärä. Mepolitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä pahenemisvaiheet vähenivät enemmän potilailla, joilla lähtötilanteen eosinofiilimäärä oli suurempi.

Taulukko 3: Yhdistetty analyysi kliinisesti merkittävien pahenemisvaiheiden määrästä lähtötilanteen eosinofiilimäärän mukaan vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla

	Mepolitsumabi 75 mg i.v. / 100 mg s.c. (N = 538)	Lume (N = 346)
MEA112997+MEA115588		
< 150 solua/μl		
n	123	66
Pahenemisvaiheita/vuosi	1,16	1,73
Mepolitsumabi vs. lume		
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,67 (0,46–0,98)	---
150 – < 300 solua/μl		
n	139	86
Pahenemisvaiheita/vuosi	1,01	1,41
Mepolitsumabi vs. lume		
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,72 (0,47–1,10)	---
300 – < 500 solua/μl		
n	109	76
Pahenemisvaiheita/vuosi	1,02	1,64
Mepolitsumabi vs. lume		
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,62 (0,41–0,93)	---
$\geq$ 500 solua/μl		
n	162	116
Pahenemisvaiheita/vuosi	0,67	2,49
Mepolitsumabi vs. lume		
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,27 (0,19–0,37)	---

Oraalisten kortikosteroidien tarvetta kartoittava tutkimus MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575-tutkimuksessa mepolitsumabia annettiin 100 mg ihon alle vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastaville potilaille ja arvioitiin, pystyykö se vähentämään ylläpitohoitona käytettyjen oraalisten kortikosteroidien määrää heikentämättä astman hoitotasapainoa. Potilaiden veren eosinofiilimäärä oli $\geq 150/\mu\text{l}$ lähtötilanteessa tai $\geq 300/\mu\text{l}$ seulontaa edeltävien 12 kuukauden aikana. Potilaille annettiin mepolitsumabia tai lumevalmistetta 4 viikon välein koko hoitojakson ajan. Potilaat jatkoivat aikaisempaa astmalääkitystään tutkimuksen aikana, lukuun ottamatta oraalisia kortikosteroideja, joiden annosta pienennettiin 4 viikon välein kortikosteroidien annoksen pienennysvaiheen aikana (viikot 4–20), mikäli astmaoireet pysyivät hallinnassa.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 135 potilasta: keski-ikä oli 50 vuotta, 55 % oli naisia ja 48 % oli saanut oraalista steroidihoitoa vähintään 5 vuoden ajan. Lähtöannoksen arvioitiin vastaavan suunnilleen prednisoniannosta 13 mg/vrk (keskiarvo).

Ensisijainen päätapahtuma oli päivittäisen oraalisen kortikosteroidiannoksen prosentuaalinen pieneminen (viikoilla 20–24) astmaoireiden pysyessä hallinnassa, etukäteen määriteltynä annoksen pienemiseen perustuvien luokkien mukaan (ks. taulukko 4). Ylimmässä luokassa oraalisen kortikosteroidiannoksen vähenemä oli 90–100 %, ja alimmassa luokassa ei ollut vähenemää oraalisen kortikosteroidiannoksen käytössä optimointivaiheen päättymisen jälkeen. Mepolitsumabin ja lumevalmisteen ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,008$).

Taulukko 4: Tutkimuksen MEA115575 ensisijaisen ja toissijaisen päätetapahtumien tulokset

	ITT-potilasjoukko	
	Mepolitsumabi 100 mg (ihon alle) (s.c.) N = 69	Lume N = 66
Ensisijainen päätetapahtuma		
Oraalisen kortikosteroidiannoksen prosentuaalinen pieneneminen lähtötasosta (viikoilla 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 %)
Ei kortikosteroidiannoksen pienenemistä / astma ei hallinnassa / keskeyttänyt hoidon	25 (36 %)	37 (56 %)
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR) (95 % CI)	2,39 (1,25–4,56)	
p-arvo	0,008	
Toissijaiset päätetapahtumat (viikot 20–24)		
Oraalisen kortikosteroidiannoksen lasku tasolle 0 mg/vrk	10 (14 %)	5 (8 %)
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR) (95 % CI)	1,67 (0,49–5,75)	
p-arvo	0,414	
Oraalisen kortikosteroidiannoksen lasku tasolle ≤ 5mg/vrk	37 (54 %)	21 (32 %)
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR) (95 % CI)	2,45 (1,12–5,37)	
p-arvo	0,025	
Oraalisen kortikosteroidiannoksen laskun mediaani, % (95 % CI)	50,0 (20,0–75,0)	0,0 (-20,0–33,3)
Ero, mediaani (95 % CI)	-30,0 (-66,7–0,0)	
p-arvo	0,007	

Avoimet jatkotutkimukset vaikeassa hoitoresistentissä eosinofiilisessä astmassa MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) ja 201312 (COSMEX).

Mepolitsumabin pitkäaikainen tehokkuusprofiili vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla (n = 998), joilla hoidon keston mediaani oli 2,8 vuotta (vaihteluväli 4 viikkoa - 4,5 vuotta) avoimissa jatkotutkimuksissa MEA115666, MEA115661 ja 201312, oli yleisesti vastaavanlainen kolmen lumekontrolloidun tutkimuksen kanssa.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Tutkimus 205687 (SYNAPSE) oli 52 viikon satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, joka arvioi 407 vähintään 18-vuotiasta CRSwNP-potilasta.

Tutkimukseenoton kriteerejä olivat nenän tukkoisuuden VAS-oirepisteet (Visual Analogue Scale) > 5/10, VAS-kokonaisoirepisteet > 7/10 ja bilateraalilla endoskopiolla todetut, nenäpolyppeja kuvaavat NPS-pisteet ≥ 5/8 (vähimmäispisteet 2 per nenäontelo). Potilailla oli myös oltava anamneesissa vähintään yksi nenäpolyppileikkaus edeltävien 10 vuoden aikana.

Keskeisimmät lähtötalanteen ominaisuudet sisälsivät endoskopiolla todettujen, nenäpolyppeja kuvaavien NPS-pisteiden keskiarvon 5,5 (1,29), nenän tukkoisuuden VAS-oirepisteiden keskiarvon 9,0 (0,83), VAS-kokonaisoirepisteiden keskiarvon 9,1 (0,74), hajuaistin häviämisen VAS-oirepisteiden keskiarvon 9,7 (0,72) ja Sino-Nasal Outcome -testin (SNOT-22) keskiarvon 64,1 (18,32).

Eosinofilimäärän geometrinen keskiarvo oli 390 solua/ml (95 % CI: 360, 420). Lisäksi 27 %:lla potilaista oli asetyylisalisyylihapolla pahentuva hengityselinsairaus (AERD) ja 48 %:lla potilaista oli vähintään yksi oraalinen kortikosteroidihoitajakso CRSwNP-hoidossa viimeisen 12 kuukauden aikana.

Potilaat saivat taustahoitona intranasaalista kortikosteroidia ja lisänä 100 mg mepolitsumabia tai lumetta ihon alle 4 viikon välein.

Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat endoskooppisten NPS-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikolla 52 ja nenän tukkoisuuden keskimääräisten VAS-pisteiden muutos lähtötilanteesta viikoilla 49–52. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen nenäpolyypileikkaukseen viikkoon 52 mennessä (leikkaus määriteltiin minä tahansa toimenpiteenä, jossa tehtiin instrumentein viilto ja poistettiin nenäontelon kudosta [esim. polypektomia]). Mepolitsumabia saaneiden potilaiden endoskooppiset NPS-kokonaispisteet olivat parantuneet (vähentyneet) merkitsevästi viikolla 52 ja nenän tukkoisuuden VAS-pisteet viikoilla 49–52 verrattuna lumeeseen, ja mepolitsumabi oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (ks. taulukko 5 ja kuva 1).

Taulukko 5: Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien yhteenveto ITT-populaatiossa

	Lume (N = 201)	Mepolitsumabi 100 mg s.c. (N = 206)
Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat		
Endoskooppiset kokonaispisteet viikolla 52^a		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	0,0	-1,0
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-0,73 (-1,11, -0,34)
≥ 1 pisteen paranema, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2 pisteen paranema, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nenän tukkoisuus, VAS-pisteet (viikot 49–52)^a		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	-0,82	-4,41
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
> 1 pisteen paranema, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3 pisteen paranema, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Tärkein toissijainen päätetapahtuma		
Aika ensimmäiseen nenäpolyypileikkaukseen		
Leikkauspotilaat	46 (23)	18 (9)
Riskitiheyssuhde (mepolitsumabi/lume) (95 % CI) ^e		0,43 (0,25, 0,76)
p-arvo ^e		0,003

	Lume (N = 201)	Mepolitsumabi 100 mg s.c. (N = 206)
Muut toissijaiset päätetapahtumat		
VAS-kokonaispisteet (viikot 49–52)^a		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	-0,90	-4,48
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
> 2,5 pisteen paranema (%) ^f	40	64
SNOT-22-kokonaispisteet viikolla 52^{a, g}		
n	198	205
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	-14,0	-30,0
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)
≥ 28 pisteen paranema (%) ^f	32	54
Systeemisiä kortikosteroideja nenäpolyyppeihin tarvinneet potilaat viikkoon 52 mennessä		
Potilaat, joilla ≥ 1 kuuri	74 (37)	52 (25)
Kerroinsuhde vs. lume (95 % CI) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
p-arvo ^h		0,020
Nenäoireiden yhdistetyt VAS-pisteet (viikot 49–52)^{a, i}		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	-0,89	-3,96
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
≥ 2 pisteen paranema (%) ^f	40	66
Hajuaistin häviäminen, VAS-pisteet (viikot 49–52)^a		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	0,00	-0,53
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
≥ 3 pisteen paranema (%) ^f	19	36

^a Nenä/sivuonteloleikkaukseen tulevien potilaiden huonoimmat leikkausta edeltävästi todetut pisteet. Jos potilas vetäytyi tutkimuksesta ennen nenä/sivuonteloleikkausta, huomioitiin huonoimmat todetut pisteet ennen vetäytymistä.

^b Perustuu Wilcoxonin järjestyssummatestiin.

^c Kvantiiliregressio; kovariaatteina hoitoryhmä, maantieteellinen alue, lähtötilanteen pisteet ja veren eosinofiilimäärän log(e) lähtötilanteessa.

^d Nenän tukkoisuuden kolmen VAS-pisteen paranemaa pidetään tämän arvioinnin kannalta merkittävänä potilaskohtaisena muutoksena.

^e Arvioitu Coxin suhteellisen riskin mallin perusteella; kovariaatteina hoitoryhmä, maantieteellinen alue, endoskooppiset kokonaispisteet lähtötilanteessa (tulkittu keskitetysti), nenän tukkoisuuden VAS-pisteet lähtötilanteessa, veren eosinofiilimäärän log(e) lähtötilanteessa ja aikaisempien leikkausten määrä (1, 2, > 2 ordinaaliasteikolla).

^f Paraneman kynnyksarvoa pidetään tämän arvioinnin kannalta merkittävänä potilaskohtaisena muutoksena.

^g Parannusta havaittiin kaikilla CRSwNP:n oireita ja vaikutuksia kartoittavilla kuudella osa-alueella.

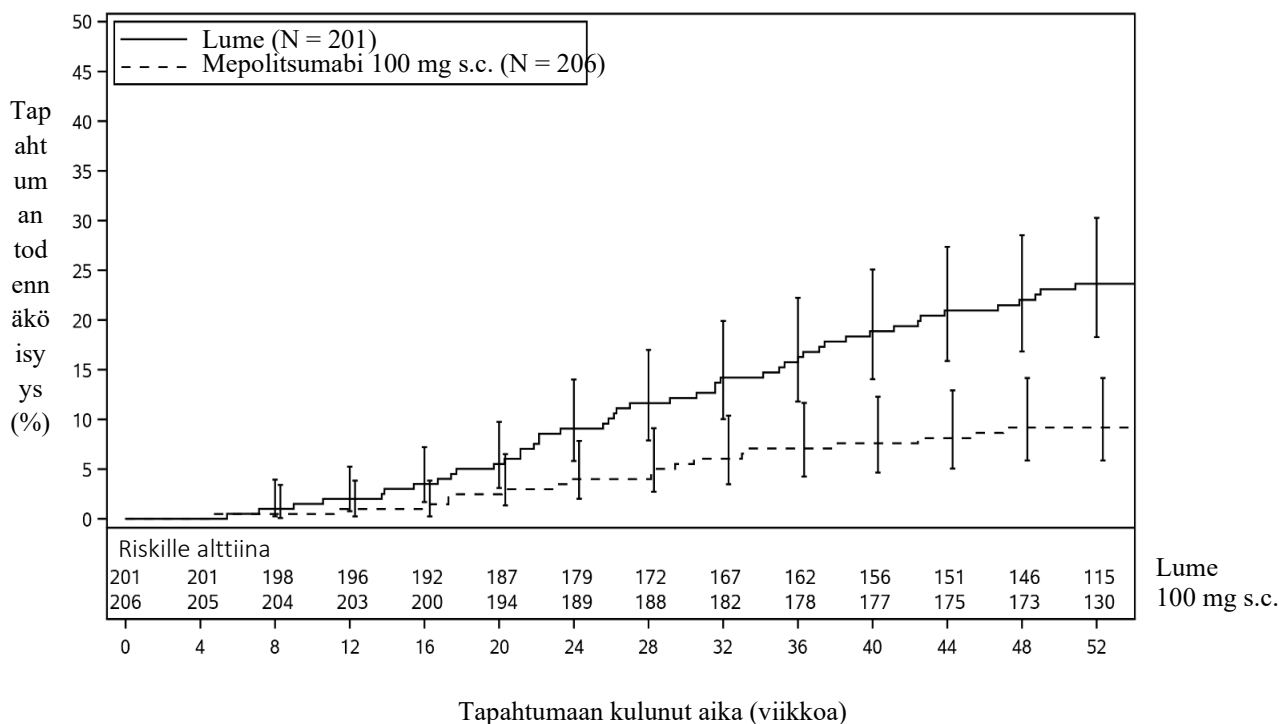
^h Analyysi perustuu logistiseen regressiomalliin; kovariaatteina hoitoryhmä, maantieteellinen alue, oraalisten kortikosteroidikuurien määrä nenäpolyyppeiden hoidossa viimeisten 12 kk aikana (0, 1, > 1 ordinaaliasteikolla), endoskooppiset NPS-kokonaispisteet lähtötilanteessa (tulkittu keskitetysti), nenän tukkoisuuden VAS-pisteet lähtötilanteessa, veren eosinofiilimäärän log(e) lähtötilanteessa.

i

Aika ensimmäiseen nenäpolyyppeikkaukseen

52 viikon hoitojakson aikana mepolitsumabiryhmän potilaiden todennäköisyys joutua nenäpolyypileikkaukseen oli pienempi kuin lumeryhmän potilalla. Riski joutua leikkaukseen hoitojakson aikana oli merkitsevästi pienempi (57 % pienempi) mepolitsumabiryhmässä kuin lumeryhmässä (riskitiheysuhde: 0,43; 95 % CI: 0,25, 0,76; $p = 0,003$).

Kuva 1: Aika ensimmäiseen nenäpolyyppileikkaukseen Kaplan–Meier-käyrällä



Leikkauspotilaiden osuuden jälkianalyysissa todettiin 61 % vähenemä leikkaushoidon todennäköisyydessä vs. lume (OR 0,39, 95 % CI: 0,21, 0,72; p = 0,003).

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti-potilaat, joilla liitännäissairautena astma

Ennalta määritellyissä analyysissä todettiin rinnakkaisten ensisijaisten päätetapahtumien paranema 289 (71 %) potilaalla, joilla oli liittännäissairautena astma. Tulokset ovat yhdenmukaisia 100 mg mepolitsumabia saaneiden potilaiden kokonaispopulaatiossa vs. lume. Näillä mepolitsumabi 100 mg -ryhmän potilailla todettiin myös astman hoitotasapainon merkittävämpi paraneminen lähtötilanteesta viikolla 52 vs. lume arvioituna Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) -kyselyllä (mediaanimuutos [Q1, Q3] -0,80 [-2,20, 0,00] ja 0,00 [-1,10, 0,20]).

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

MEA115921 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 52 viikkoa kestänyt tutkimus, joka arvioi 136 EGPA-aikuispotilasta, joilla oli anamneesissa relapsoiva tai hoitoresistentti tauti ja käytössä vakaa oraalinen kortikosteroidilääkitys ($\geq 7,5 - \leq 50$ mg/vrk prednisolonia/prednisonia) ja mahdollisesti vakaa immunosuppressiivinen lääkitys (lukuun ottamatta syklofosfamidia). Muitakin hoitokäytäntöjen mukaisia ylläpitolääkityksiä sai käyttää tutkimuksen aikana. 53 % (n = 72) käytti samanaikaisesti vakaata immunosuppressiivista lääkitystä. MEA115921-tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli henkeä tai elinten toimintaa uhkaava EGPA.

Potilaat saivat taustahoitona prednisolonia/prednisonia ja mahdollisesti immunosuppressiivista hoitoa sekä lisänä joko 300 mg mepolitsumabia tai lumelääkettä ihon alle 4 viikon välein. Oraalisen kortikosteroidin annosta pienennettiin tutkijan harkinnan mukaan.

Remissio

Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat remission kokonaiskesto (määritelmänä Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = 0 ja prednisoloni/prednisoniannos ≤ 4 mg/vrk), sekä remission saavuttaneiden potilaiden osuus sekä hoitoviikolla 36 että hoitoviikolla 48. BVAS = 0 tarkoittaa, ettei vaskuliitti ole aktiivinen.

Mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä saavutettiin merkitsevästi pidempi remission kokonaiskesto kuin lumeryhmässä. Lisäksi mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä merkitsevästi suurempi osuus potilaista saavutti remission sekä viikolla 36 että viikolla 48 lumeeseen verrattuna (ks. taulukko 6).

Kummankin rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman osalta havaittiin lumeeseen verrattuna hyötyvaikutus mepolitsumabi 300 mg -hoidon jälkeen riippumatta siitä, saivatko potilaat kortikosteroiditaustahoidon lisäksi immunosuppressiivista hoitoa.

Kun toissijaisena päätetapahtumana oli remissio, jonka määritelmänä oli BVAS = 0 ja prednisolonia/prednisonia $\leq 7,5$ mg/vrk, mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä saavutettiin myös merkitsevästi pidempi remission kokonaiskesto ($p < 0,001$) ja suurempi remissiotilaiden kokonaisosuus sekä viikolla 36 että viikolla 48 ($p < 0,001$) verrattuna lumeeseen.

Taulukko 6: Rinnakkaisten ensisijaisten päätetapahtumien analyysit

	Potilaiden osuus (%)	
	Lume N = 68	Mepolitsumabi 300 mg N = 68
Remission kokonaiskesto 52 viikon aikana		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 – < 12 viikkoa	8 (12)	8 (12)
12 – < 24 viikkoa	3 (4)	9 (13)
24 – < 36 viikkoa	0	10 (15)
≥ 36 viikkoa	2 (3)	9 (13)
Kerroinsuhde (OR) (mepolitsumabi/lume)		5,91
95 % CI	---	2,68 13,03
p-arvo	---	< 0,001
Remissiotilaat viikoilla 36 ja 48	2 (3)	22 (32)
Kerroinsuhde (OR) (mepolitsumabi/lume)		16,74
95 % CI	---	3,61 77,56
p-arvo	---	< 0,001

Kerroinsuhde > 1 suosii mepolitsumabia. Remissio: BVAS = 0 ja oraalisen kortikosteroidin annos ≤ 4 mg/vrk.

Relapsi

Lumelääkkeeseen verrattuna aika ensimmäiseen relapsiin oli merkitsevästi pidempi mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä ($p < 0,001$). Lisäksi mepolitsumabia saaneilla potilailla relapsien määrä väheni 50 % verrattuna lumeeseen: 1,14 vs 2,27.

Oraalisten kortikosteroidien vähentäminen

Mepolitsumabihoitoa saaneet potilaat käyttivät merkitsevästi pienempää oraalisten kortikosteroidien keskimääräistä vuorokausiannosta viikoilla 48–52 verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. 59 %

mepolitsumabia saaneista saavutti viikoilla 48–52 oraalisten kortikosteroidien keskimääräisen vuorokausiannoksen $\leq 7,5$ mg ja 44 % annoksen ≤ 4 mg, lumeryhmässä vastaavat osuudet olivat 33 % ja 7 %. 18 % mepolitsumabiryhmän potilaista pystyi lopettamaan oraalisten kortikosteroidien käytön asteittain kokonaan, kun vastaava osuus lumeryhmässä oli 3 %.

Asthma Control Questionnaire – 6 (ACQ-6)

Mepolitsumabihoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen ACQ-6-pistemäärä parani merkitsevästi viikoilla 49–52 verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Tutkimus 200622 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 32 viikkoa kestänyt tutkimus, joka arvioi 108 HES-potilasta (ikä ≥ 12 vuotta). Potilaat jatkoivat HES-hoitoaan ja saivat lisänä 300 mg mepolitsumabia tai lumetta ihon alle 4 viikon välein. Tutkimuksessa 200622 HES:n hoidossa käytettiin mm. oraalisia kortikosteroideja, immunosuppressiivista, sytotoksista hoitoa tai muita oireenmukaisia hoitoja, kuten omepratsolihoitoa.

Tutkimukseen otetuilla potilailla oli esiintynyt vähintään kaksi HES:n pahenemisvaihetta edeltävien 12 kuukauden aikana ja veren eosinofiilimäärä oli seulonnan aikana $\geq 1\,000$ solua/ μ l. Tutkimukseen ei otettu mukaan IP1L1-PDGFR α -kinaasipositiivisia potilaita.

Tutkimuksen 200622 ensisijainen päätetapahtuma oli sellaisten potilaiden osuus, joilla esiintyi HES:n pahenemisvaihe 32 viikon hoitojakson aikana. HES:n pahenemisvaiheen määritelmänä oli HES:n kliinisten oireiden ja merkkien paheneminen, joka vaati oraalisten kortikosteroidien annosnostoa; sytotoksisen tai immunosuppressiivisen HES-hoidon aloittamista tai annosnostoa; tai oraalisen kortikosteroidin antoa sokkoutetusti (vähintään kahdesti) veren eosinofiilimäärän lisääntyä. Ensisijaisessa analyysissä verrattiin mepolitsumabiryhmän ja lumeryhmän potilaita, joilla esiintyi HES:n pahenemisvaihe tai jotka vetäytyivät tutkimuksesta. 32 viikon hoitojakson aikana mepolitsumabi 300 mg -ryhmän potilaista 50 % harvempi koki HES:n pahenemisvaiheen tai vetäytyi tutkimuksesta verrattuna lumeryhmään; 28 % vs. 56 % (OR 0,28, 95 % CI: 0,12, 0,64) (ks. taulukko 7).

Toissijaiset päätetapahtumat olivat aika ensimmäiseen HES:n pahenemisvaiheeseen, sellaisten potilaiden osuus, joilla esiintyi HES:n pahenemisvaihe viikolla 20–32, HES:n pahenemisvaiheiden määrä ja väsymyksen vaikeusasteen muutos lähtötilanteesta. Kaikki toissijaiset päätetapahtumat olivat tilastollisesti merkitseviä ja tukivat ensisijaista päätetapahtumaa (ks. kuva 2 ja taulukko 8).

Taulukko 7: Ensisijaisen päätetapahtuman analyysin tulokset ITT-populaatiossa (tutkimus 200622)

	Mepolitsumabi 300 mg N = 54	Lume N = 54
Potilaat, joilla esiintyi HES:n pahenemisvaihe		
Potilaat, joilla ≥ 1 HES:n pahenemisvaihe tai jotka vetäytyivät tutkimuksesta (%)	15 (28)	30 (56)
Potilaat, joilla ≥ 1 HES:n pahenemisvaihe (%)	14 (26)	28 (52)
Tutkimuksesta vetäytyneet potilaat, joilla ei HES:n pahenemisvaihetta (%)	1 (2)	2 (4)
Kerroinsuhde (OR) (95 % CI)	0,28 (0,12, 0,64)	
CMH, p-arvo	0,002	

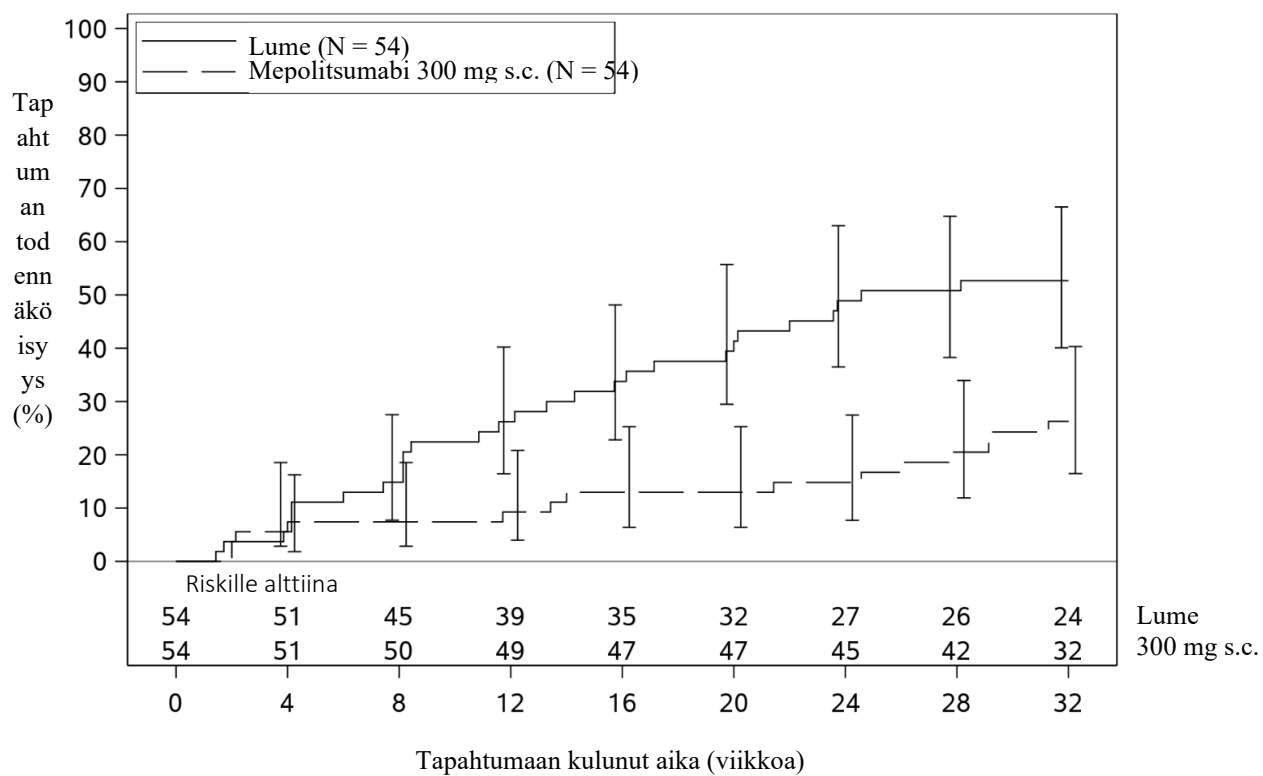
CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

Aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen

Mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä HES:n ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi kuin lumeryhmässä. HES:n ensimmäisen pahenemisvaiheen riski hoitojakson

aikana oli 66 % pienempi mepolitsumabia saaneilla kuin lumetta saaneilla (riskitiheysuhde: 0,34; 95 % CI: 0,18, 0,67; $p = 0,002$).

Kuva 2: Aika ensimmäiseen HES:n pahenemisvaiheeseen Kaplan–Meier-käyrällä



Taulukko 8: Muiden toissijaisten päätetapahtumien tulokset ITT-populaatiossa (tutkimus 200622)

	Mepolitsumabi 300 mg N = 54	Lume N = 54
HES:n pahenemisvaiheet viikoilla 20–32		
Potilaat, joilla ≥ 1 HES:n pahenemisvaihe tai jotka vetäytyivät tutkimuksesta (%)	9 (17)	19 (35)
Kerroinsuhde (OR) (95 % CI)	0,33 (0,13, 0,85)	
CMH, p-arvo	0,02	
HES:n pahenemisvaiheiden määrä		
Arvioitu keskimäärä vuodessa	0,50	1,46
Ilmaantumistiheyksien suhde (95 % CI) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Wilcoxonin järjestyssummatesti, p-arvo	0,002	
Väsymyksen vaikeusasteen muutos lähtötilanteesta mitattuna Brief Fatigue Inventory (BFI) -asteikon kohdalla 3 (pahin väsymys edeltävien 24 tunnin aikana) viikolla 32^b		
Mediaanimuutos: BFI-asteikon kohta 3	-0,66	0,32
Vertailu (mepolitsumabi vs. lumelääke), Wilcoxonin järjestyssummatesti, p-arvo	0,036	

^a Ilmaantumistiheyksien suhde < 1 suosii mepolitsumabia.

^b Potilaat, joista puuttuu tietoa: huonoin todettu arvo. BFI-asteikon kohta 3: 0 = ei väsymystä, 10 = pahin mahdollinen väsymys.

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

Avoin jatkotutkimus

Tutkimus 205203 oli 20 viikkoa kestänyt, tutkimuksen 200622 avoin jatkotutkimus. Viikolla 4 alkanutta mepolitsumabiyläpitohoitoa jatkettiin, mutta HES:n hoitoa voitiin muutoin muuttaa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti. Tutkimuksessa 200622 raportoitu mepolitsumabihoidon teho HES:n pahenemisvaiheiden vähenemiseen säilyi myös tutkimuksessa 205203 mepolitsumabihoitoa jatkaneilla potilailla; siinä 94 % potilaista (47/50) säästyivät pahenemisvaiheilta. Niistä avoimen jatkotutkimuksen 72 potilaasta, jotka tarvitsivat oraalista kortikosteroidia viikoilla 0–4, 28 % pystyi pienentämään sen keskimääräistä vuorokausiannosta ≥ 50 % viikoilla 16–20.

Pediatriset potilaat

Vaikea hoitoresistentti eosinofiilinen astma

MEA115588-tutkimukseen ja kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun 200862-tutkimukseen otettiin mukaan 34 nuorta (12–17-vuotiaita). Näistä 34 potilaasta 12 sai lumevalmistetta, yhdeksän sai mepolitsumabia 75 mg laskimoon ja 13 sai mepolitsumabia 100 mg ihon alle. Tutkimusten yhdistetyn analyysin perusteella kliinisesti merkittävät pahenemisvaiheet vähenivät 40 % mepolitsumabia käyttäneillä nuorilla lumetta saaneisiin verrattuna (ilmaantumistiheyksien suhde RR 0,60; 95 % lv: 0,17, 2,10).

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla 6–17-vuotiaista lapsista ja nuorista.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Neljä nuorta (ikä 12–17 v) otettiin mukaan tutkimukseen 200622: yksi nuorista sai 300 mg mepolitsumabia ja kolme nuorta lumetta 32 viikon ajan. Tässä 32-viikkoisessa tutkimuksessa 200622 ainoalla mepolitsumabia saaneella nuorella ei esiintynyt HES:n pahenemisvaihetta. Kaikki tutkimuksen 200622 loppuun suorittanut neljä nuorta jatkoivat 20 viikon avoimeen jatkotutkimukseen 205203, jossa yhdellä heistä esiintyi yksi HES:n pahenemisvaihe.

5.2 Farmakokinetiikka

Astma- ja CRSwNP-potilaille ihon alle annettujen annosten jälkeen mepolitsumabin farmakokinetiikka oli jokseenkin suoraan annoksesta riippuvainen annosalueella 12,5–250 mg. Ihon alle annettujen 300 mg:n mepolitsumabiannosten jälkeen systeeminen altistus oli noin kolminkertainen verrattuna 100 mg:n mepolitsumabiannoksiin. Terveille tutkittaville annettujen ihonalaisten 100 mg kerta-annosten jälkeen mepolitsumabin systeeminen altistus oli vastaava eri formulaatioilla.

Imeytyminen

Terveille tutkittaville tai astmapotilaille annettujen ihonalaisten annosten jälkeen mepolitsumabi imeytyi hitaasti, ja maksimipitoisuus ($T_{\max}$) plasmassa saavutettiin 4–8 vuorokauden (mediaani) kuluttua.

Terveille tutkittaville annettujen ihonalaisten kerta-annosten jälkeen mepolitsumabin absoluuttinen hyötyosuus oli 64 % vatsaan, 71 % reiteen ja 75 % olkavarteen annetun annoksen jälkeen.

Astmapotilaille olkavarteen annettujen ihonalaisten annosten jälkeen mepolitsumabin absoluuttinen hyötyosuus oli 74–80 %. Neljän viikon välein annettujen toistuvien ihonalaisten annosten jälkeen kumuloituminen on noin kaksinkertaista vakaan tilan aikana.

Jakautuminen

Astmapotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen mepolitsumabin jakautumistilavuuden keskiarvo on 55–85 ml/kg.

Biotransformaatio

Mepolitsumabi on humanisoitu monklonaalinen IgG1-vasta-aine, ja sitä pilkkovat proteolyytiset entsyymit ovat jakautuneet laajalle elimistössä eivätkä rajoitu vain maksakudokseen.

Eliminaatio

Astmapotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen systeemisen puhdistuman keskiarvo oli 1,9–3,3 ml/vrk/kg, ja terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli noin 20 vuorokautta. Ihon alle annettujen mepolitsumabiannosten jälkeen terminaalisen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) keskiarvo oli 16–22 vuorokautta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mepolitsumabin arvioitu systeeminen puhdistuma oli 3,1 ml/vrk/kg.

Erityisryhmät

Ikäkkäät (≥ 65 -vuotiaat) potilaat

Ikäkkäitä (≥ 65 -vuotiaita) potilaita koskevat farmakokineettiset tiedot ovat vähäisiä kaikissa kliinisissä tutkimuksissa ($n = 90$). Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei kuitenkaan havaittu viitteitä iän vaikutuksista mepolitsumabin farmakokinetiikkaan 12–82-vuotiaiden ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaisia tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksista mepolitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 50–80 ml/min. Potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma-arvot ovat < 50 ml/min, on vain vähän tietoja.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaisia tutkimuksia maksan vajaatoiminnan vaikutuksista mepolitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Koska mepolitsumabi pilkkoutuu suurelta osin sellaisten proteolyyttisten entsyymien

vaikutuksesta, jotka eivät rajoitu vain maksakudokseen, maksan toiminnan muutokset eivät todennäköisesti vaikuta mepolitsumabin eliminoitumiseen.

Pediatriset potilaat

Vaikea eosinofiilinen astma ja hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Saatavana on vain vähän farmakokineettistä tietoa pediatriasta potilaista (59 potilasta, joilla oli eosinofiilinen ruokatorvitulehdus, 55 potilasta, joilla oli vaikea hoitoresistentti eosinofiilinen astma, ja 1 potilas, jolla oli HES). Laskimoon annetun mepolitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastaneiden 2–17-vuotiaiden potilaiden pediatriasta tutkimuksesta tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Pediatrisen farmakokinetiikka oli suurelta osin ennustettavissa aikuisilla todetun farmakokinetiikan perusteella, kun potilaiden paino otettiin huomioon. Mepolitsumabin farmakokinetiikka oli kolmannen vaiheen tutkimuksiin osallistuneilla vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilistä astmaa tai HES:ää sairastavilla nuorilla potilailla samanlainen kuin aikuisilla (ks. kohta 4.2).

Ihon alle annetun valmisteen farmakokinetiikkaa tutkittiin 6–11-vuotiailla pediatriassa potilailla vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoidossa avoimessa, kontrolloimattomassa, 12 viikon pituisessa tutkimuksessa. Pediatriassa tutkittavilla farmakokinetiikka oli pitkälti yhdenmukainen aikuisten ja nuorten farmakokinetiikan kanssa, kun paino ja biologinen hyötyosuus otettiin huomioon. Ihon alle annetun valmisteen absoluuttinen biologinen hyötyosuus näyttää olevan täydellinen verrattuna aikuisten ja nuorten 76 %:iin. Aikuisten 100 mg annoksen käytön yhteydessä havaittuun altistukseen verrattuna altistus oli 1,32-kertainen, kun valmistetta annettiin ihon alle 40 mg (tutkittavien paino < 40 kg), ja 1,97-kertainen, kun valmistetta annettiin ihon alle 100 mg (tutkittavien paino ≥ 40 kg).

Farmakokineettiseen mallinnukseen ja simulaatioon perustuvassa tutkimuksessa 6–11-vuotiaille, 15–70 kg painaville lapsille annettiin 40 mg valmistetta ihon alle 4 viikon välein. Tulosten perusteella voidaan ennustaa, että kyseisen annostuksen tuottama altistus pysyy keskimäärin tasolla 38 % verrattuna aikuisilla 100 mg annoksen käytön yhteydessä havaittuun altistukseen. Annostuksen katsotaan olevan hyväksyttävä mepolitsumabin suuren terapeuttisen indeksin takia.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Mepolitsumabin farmakokinetiikkaa 6–17-vuotiailla EGPA-potilailla ennustettiin muiden eosinofiilisten sairauksien farmakokinetiikkaan perustuvien mallinnusten ja simulaatioiden avulla, ja sen oletetaan noudattavan vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavien lasten farmakokinetiikkaa. 6–11-vuotiaiden 15–70 kg painavien lasten suositellun annostuksen perusteella voidaan olettaa, että altistus pysyy keskimäärin 26 %:ssa aikuisten altistuksesta 300 mg:n annoksella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska mepolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Eläintoksikologia ja/tai -farmakologia

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien apinoilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Apinoille laskimoon ja ihon alle annetut annokset pienensivät perifeerisen veren ja keuhkojen eosinofiilimäärää ja toksikologisia löydöksiä ei havaittu.

Eosinofiilien arvellaan liittyvän joidenkin loisinfektioiden aiheuttamiin immuunireaktioihin. IL-5-vasta-aineita saaneilla hiirillä tai hiirillä, joilla oli geneettinen IL-5:n tai eosinofiilien puutos, ei havaittu viitteitä siitä, että niiden kyky selviytyä loisinfektiosta olisi heikentynyt. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Hedelmällisyys

Hiirillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ja yleisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin hiiren IL-5-sytokiinin toimintaa estävää samankaltaista vasta-ainetta, ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä. Tässä tutkimuksessa ei arvioitu poikimista eikä jälkeläisten toiminnallista kehitystä.

Raskaus

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa mepolitsumabi ei vaikuttanut tiineyteen eikä alkion-/sikiönkehitykseen tai jälkeläisten postnataaliseen kehitykseen (ei myöskään immuunijärjestelmän toimintaan). Mahdollisia sisäelinten tai luuston epämuodostumia ei tutkittu. Jaavanmakakeista saadut tiedot osoittavat, että mepolitsumabi läpäisi istukan. Mepolitsumabipitoisuudet olivat noin 1,2–2,4 kertaa suuremmat poikasilla kuin emoilla useiden kuukausien ajan syntymän jälkeen, mutta tämä ei vaikuttanut poikasten immuunijärjestelmän toimintaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Polysorbaatti 80
Dinatriumedetaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tarvittaessa esitäytetyn kynän tai esitäytetyn ruiskun/esitäytetyt ruiskut voi ottaa jääkaapista ja pitää avaamattomassa pakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) enintään 7 vuorokauden ajan, kunhan se säilytetään suojassa valolta. Jos pakkausta on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 7 vuorokauden ajan, se on hävitettävä.

Esitäytetty kynä tai esitäytetty ruisku/esitäytetyt ruiskut on käytettävä 8 tunnin kuluessa pakkauksen avaamisesta. Jos valmistetta ei ole annettu 8 tunnin sisällä, pakkaus on hävitettävä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

1 ml liuosta esitäytetyssä kynässä, jossa on tyyppin 1 lasiruisku ja kiinteä neula (ruostumatonta terästä).

Pakkauskoot:

1 esitäytetty kynä

Kerrannaispakkaus, jossa on 3 esitäytettyä kynää (3 x 1 esitäytettyä kynää)

Kerrannaispakkaus, jossa on 9 esitäytettyä kynää (9 x 1 esitäytettyä kynää)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 ml liuosta tyypin 1 lasiruiskussa, jossa on kiinteä neula (ruostumatonta terästä) ja passiivinen neulan turvasuojus.

Pakkauskoot:

1 esitäytetty ruisku

Kerrannaispakkaus, jossa on 3 esitäytettyä ruiskua (3 x 1 esitäytettyä ruiskua)

Kerrannaispakkaus, jossa on 9 esitäytettyä ruiskua (9 x 1 esitäytettyä ruiskua)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,4 ml liuosta 1 ml:n tyypin 1 lasiruiskussa, jossa on kiinteä neula (ruostumatonta terästä) ja passiivinen neulan turvasuojus.

Pakkauskoot:

1 esitäytetty ruisku

Kerrannaispakkaus, jossa on 3 esitäytettyä ruiskua (3 x 1 esitäytettyä ruiskua)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa liuos on tarkastettava silmämääräisesti. Liuoksen on oltava kirkasta tai opalisovaa ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa. Jos liuos on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää partikkeleita, liuosta ei pidä käyttää.

Kun esitäytetty kynä tai esitäytetty ruisku/esitäytetyt ruiskut otetaan pois jääkaapista, anna kynän tai ruiskun/ruiskujen lämmetä huoneenlämpöön vähintään 30 minuutin ajan ennen Nucalan injektioimista.

Yksityiskohtaiset ohjeet Nucala-valmisteen antoon ihon alle esitäytetyllä kynällä tai esitäytetyllä ruiskulla annetaan pakkausselosteen lopussa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/15/1043/003 1 esitäytetty kynä

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) esitäytettyä kynää (kerrannaispakkaus)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) esitäytettyä kynää (kerrannaispakkaus)

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/15/1043/005 1 esitäytetty ruisku

EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) esitäytettyä ruiskua (kerrannaispakkaus)

EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) esitäytettyä ruiskua (kerrannaispakkaus)

Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/15/1043/009 1 esitäytetty ruisku

EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) esitäytettyä ruiskua (kerrannaispakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02. joulukuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. elokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nucala 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg mepolitsumabia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 100 mg mepolitsumabia.

Mepolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Kylmäkuivattu valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea eosinofiilinen astma

Nucala on tarkoitettu lisähoitona vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille (ks. kohta 5.1).

Krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Nucala on tarkoitettu intranasaalisten kortikosteroidien lisähoitona aikuisten vaikean CRSwNP:n hoitoon, kun systeemiset kortikosteroidit ja/tai leikkaushoito eivät tuota riittävää hoitotasapainoa.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Nucala on tarkoitettu lisähoitona vähintään 6-vuotiaille potilaille, joilla on relapsoiva-remittoiva tai hoitoresistentti eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA).

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Nucala on tarkoitettu lisähoitona aikuisten hypereosinofiilisen oireyhtymän (HES) hoitoon, kun sen hoitotasapaino on riittämätön eikä sille ole löydetty ei-hematologista sekundaarista syytä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Nucala-hoitoa saavat määrätä vain vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman, CRSwNP:n, EGPA:n tai HES:n diagnosointiin ja hoitoon perehtyneet lääkärit.

Annostus

Vaikea eosinofiilinen astma

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Suosittelut mepolitsumabiannos on 100 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

6–11-vuotiaat lapset

Suosittelut mepolitsumabiannos on 40 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Lääkäri arvioi hoidon jatkamisen tarpeellisuuden vähintään vuoden välein taudin vaikeusasteen ja pahenemisvaiheiden perusteella.

Krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Aikuiset

Suosittelut mepolitsumabiannos on 100 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Jos 24 viikkoa jatkuneen CRSwNP-hoidon jälkeen ei todeta vastetta, voidaan harkita muita hoitoja. Joillakin potilailla aluksi saavutettu osittainen vaste saattaa parantua, kun hoitoa jatketaan yli 24 viikon ajan.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Suosittelut mepolitsumabiannos on 300 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Mepolitsumabin annostelua EGPA:ta sairastaville 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille tukevat mallinnus- ja simulaatiotiedot (ks. kohta 5.2).

6–11-vuotiaat lapset, joiden paino on ≥ 40 kg

Suosittelut mepolitsumabiannos on 200 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

6–11-vuotiaat lapset, joiden paino on < 40 kg

Suosittelut mepolitsumabiannos on 100 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Lääkäri arvioi hoidon jatkamisen tarpeellisuuden vähintään vuoden välein taudin vaikeusasteen ja oireiden perusteella.

Hoidon jatkamisen tarpeellisuutta on arvioitava myös sellaisten potilaiden kohdalla, joille kehittyy henkeä uhkaavia EGPA:n oireita, sillä Nucala-valmistetta ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Aikuiset

Suosittelut mepolitsumabiannos on 300 mg ihon alle (s.c.) 4 viikon välein.

Nucala on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Lääkäri arvioi hoidon jatkamisen tarpeellisuuden vähintään vuoden välein taudin vaikeusasteen ja oireiden hallinnan perusteella.

Hoidon jatkamisen tarpeellisuutta on arvioitava myös sellaisten potilaiden kohdalla, joille kehittyy henkeä uhkaavia HES:n oireita, sillä Nucala-valmistetta ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten eikä maksan vajaatoiminnassa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Vaikea eosinofiilinen astma

Alle 6-vuotiaat lapset

Mepolitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

6–17-vuotiaat lapset

Mepolitsumabi-valmisteen annostus vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoidossa 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla on määritetty rajallisten tehoa koskevien ja farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tutkimusten perusteella, ja sitä tukevat mallinnus- ja simulaatiotiedot (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP) alle 18-vuotiailla lapsilla

Mepolitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA) alle 6-vuotiailla lapsilla

Mepolitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) alle 18-vuotiailla lapsilla

Mepolitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Nucala on tarkoitettu annettavaksi vain injektiona ihon alle (s.c.), ja sen antavat terveydenhuollon ammattilaiset. Injektio voidaan antaa olkavarteen, reiteen tai vatsaan.

Jos annos vaatii useamman kuin yhden injektion, injektiokohtien väliin on suositeltavaa jättää vähintään 5 cm.

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon ennen antamista, ja käyttövalmis liuos on käytettävä heti. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Mepolitsumabi-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä potilasta varten, ja injektiopulloon jäänyt valmiste on hävitettävä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Astman pahenemisvaiheet

Mepolitsumabia ei saa käyttää astman akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon.

Hoidon aikana voi esiintyä astmaan liittyviä haitallisia oireita tai pahenemisvaiheita. Potilaita kehoitetaan hakeutumaan lääkärin hoitoon, elleivät astmaoireet lievity tai jos ne pahenevat hoidon aloittamisen jälkeen.

Kortikosteroidit

Kortikosteroidien äkillistä lopettamista ei suositella mepolitsumabi-hoidon aloittamisen jälkeen. Tarvittaessa kortikosteroidiannoksia voidaan pienentää asteittain lääkärin valvonnassa.

Yliherkkyysreaktiot ja lääkkeen antoon liittyvät reaktiot

Mepolitsumabi-injektion antamisen jälkeen on esiintynyt akuutteja ja viivästyneitä systeemisiä reaktioita, mukaan lukien yliherkkyysreaktioita (esim. anafylaksiaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, ihottumaa, bronkospasmeja, verenpaineen laskua). Nämä reaktiot ilmaantuvat yleensä tuntien kuluessa lääkkeen antamisesta, mutta joissakin tapauksissa on esiintynyt viivästyneitä reaktioita (tavallisesti useiden päivien kuluttua). Näitä reaktioita voi ilmentyä ensimmäisen kerran vasta pitkään jatkuneen hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Jos yliherkkyysreaktioita ilmenee, tulee aloittaa tarvittava asianmukainen hoito.

Loistartunnat

Eosinofiilit saattavat olla osallisena tietyissä loismatoinfektioiden immunologisissa vasteissa. Potilaan mahdolliset loismatoinfektiot on hoidettava ennen mepolitsumabi-hoidon aloittamista. Jos potilas saa loistartunnan Nucala-hoidon aikana eikä loisinfektioiden hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä saavuteta hoitovastetta, on harkittava Nucala-hoidon tilapäistä keskeyttämistä.

Henkeä tai elinten toimintaa uhkaava eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Nucala-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on henkeä tai elinten toimintaa uhkaava EGPA (ks. kohta 4.2).

Henkeä uhkaava hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Nucala-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla HES:ään liittyy henkeä uhkaavia oireita (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Sytokromi P450 -entsyymit, uloskuljetus- eli effluksimekanismit ja proteiineihin sitoutuminen eivät vaikuta mepolitsumabipuhdistumaan. Proinflammatoristen sytokiinien (esim. IL-6:n) suurentuneiden pitoisuuksien on havaittu estävän maksasolujen pinnalla olevien vastinreseptorien välityksellä CYP450-entsyymien ja lääkeaineiden kuljetusproteiinien muodostumista. Systeemisten tulehdusmerkkiaineiden lisääntyminen on kuitenkin vähäistä vaikeassa hoitoresistentissä eosinofiilisessa astmassa, eikä ole havaittu viitteitä IL-5-reseptorin alfa-alayksikön ilmentymisestä maksasolujen pinnalla. Siksi mepolitsumabin yhteisvaikutuksia pidetään epätodennäköisinä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mepolitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta). Mepolitsumabi läpäisee apinoiden istukan. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, onko mepolitsumabilla ihmisikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

Varmuuden vuoksi Nucalan käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Nucalan käyttöä raskauden aikana tulisi harkita vain, jos hoidosta odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva riski.

Imetys

Mepolitsumabi erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole tietoja. Mepolitsumabia erittyi kuitenkin jaavanmakakien maitoon pitoisuuksina, jotka olivat alle 0,5 % plasmassa mitatuista pitoisuuksista.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättydytäänkö Nucala-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia hedelmällisyystietoja ei ole. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa IL-5-vasta-aineiden ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nucala-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vaikea eosinofiilinen astma

Vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavien aikuisten ja nuorten lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleisimmin raportoidut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat päänsärky (20 %), injektiokohdan reaktiot (8 %) ja selkäkipu (6 %).

Krooninen polypoitainen rinosinuiitti (CRSwNP)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa CRSwNP-potilailla yleisimmin ilmoitetut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat päänsärky (18 %) ja selkäkipu (7 %).

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa EGPA-potilailla yleisimmin ilmoitetut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat päänsärky (32 %), injektiokohdan reaktiot (15 %) ja selkäkipu (13 %). Systeemisiä allergisia reaktioita/ylherkkyysreaktioita ilmoitettiin 4 %:lla EGPA-potilaista.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa HES-potilailla yleisimmin ilmoitetut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat päänsärky (13 %), virtsatieinfektio (9 %) sekä injektiokohdan reaktiot ja kuume (kumpikin 7 %).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset lumekontrolloitujen sekä vaikean eosinofiilisen astman tutkimuksista, joissa potilaat saivat 100 mg mepolitsumabia ihon alle (n = 263), että satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta CRSwNP-potilailla, jotka saivat 100 mg mepolitsumabia ihon alle (n = 206). Lisäksi taulukossa on lueteltu haittavaikutukset EGPA-potilaista, jotka saivat 300 mg mepolitsumabia ihon alle (n = 68), kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 32 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa HES-potilaat saivat 300 mg mepolitsumabia ihon alle (n = 54) sekä markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista ilmoituksista. Turvallisuustietoja on myös saatavilla avoimista jatkotutkimuksista vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla (n = 998), joilla hoidon keston mediaani oli 2,8 vuotta (vaihteluväli 4 viikkoa - 4,5 vuotta). Avoimeen, 20 viikkoa kestäneeseen jatkotutkimukseen otetuilla HES-potilailla (n = 102) mepolitsumabin turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Infektiot	Alahengitystieinfektio Virtsatieinfektio Nielutulehdus <i>Herpes zoster</i> -infektio**	Yleinen Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysreaktiot (systeemiset allergiset reaktiot)* Anafylaksia**	Yleinen Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ylävatsakipu	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ekseema	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Nivelkipu**	Yleinen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lääkkeen antoon liittyvät reaktiot (systeemiset, ei-allergiset reaktiot)*** Paikalliset injektiokohdan reaktiot Kuume	Yleinen

* Vaikeaa eosinofiilista astmaa koskeneissa tutkimuksissa systeemisten reaktioiden, myös yliherkkyyssysteemisten, ilmaantuvuus on kokonaisuudessaan ollut verrattavissa lumeryhmässä todettuun ilmaantuvuuteen. Esimerkkejä näiden reaktioiden raportoiduista ilmenemismuodoista ja ilmaantumisaikakohdista on kohdassa 4.4.

** Markkinoinnin jälkeisistä spontaaneista raporteista

*** Vaikeaa eosinofiilista astmaa koskeneissa tutkimuksissa systeemisten, ei-allergisten, lääkkeen antoon liittyvien reaktioiden yleisimmät ilmenemismuodot olivat ihottuma, kasvojen ja kaulan punoitus ja lihassärky. Näitä ilmenemismuotoja raportoitiin satunnaisesti, < 1 %:lla potilaista, jotka saivat mepolitsumabia 100 mg:n annoksina ihon alle.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti -potilaiden systeemiset reaktiot, mukaan lukien yliherkkyyssysteemiset reaktiot

Lumekontrolloidussa, 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa systeemisiä allergisia reaktioita (tyypin I yliherkkyyssysteemiset reaktioita) ilmoitettiin 2 potilaalla (< 1 %) mepolitsumabi 100 mg -ryhmässä, lumeryhmässä ei kenelläkään. Muita systeemisiä reaktioita ei esiintynyt kenelläkään mepolitsumabi 100 mg -ryhmässä, kun taas lumeryhmässä niitä esiintyi 1 potilaalla (< 1 %).

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti -potilaiden systeemiset reaktiot, mukaan lukien yliherkkyyssysteemiset reaktiot

Lumekontrolloidussa, 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa systeemisiä (allergisia ja ei-allergisia) reaktioita esiintyi 6 %:lla mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä ja 1 %:lla lumeryhmässä. Systeemisiä allergisia reaktioita / yliherkkyyssysteemiset reaktioita ilmoitettiin 4 %:lla mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä ja 1 %:lla lumeryhmässä. Systeemisiä ei-allergisia reaktioita (angioedeema) ilmoitettiin yhdellä potilaalla (1 %) mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä eikä kenelläkään lumeryhmässä.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä -potilaiden systeemiset reaktiot, mukaan lukien yliherkkyyssysteemiset reaktiot

Lumekontrolloidussa, 32 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa mepolitsumabi 300 mg -ryhmän yksi potilas (2 %) ilmoitti systeemisestä reaktiosta (multifokaalinen ihoreaktio), lumeryhmässä ei yksikään.

Paikalliset injektiokohdan reaktiot

Vaikea eosinofiilinen astma

Lumevertailututkimuksessa paikallisia injektiokohdan reaktioita esiintyi 8 %:lla potilaista, jotka saivat mepolitsumabia 100 mg ihon alle, ja 3 %:lla lumeryhmän potilaista. Nämä tapahtumat eivät olleet vakavia, vaan kaikki olivat lieviä tai kohtalaisia ja suurin osa parani muutamassa päivässä. Paikallisia injektiokohdan reaktioita esiintyi pääasiassa hoitoa aloitettaessa ja kolmen ensimmäisen injektion aikana. Myöhempien injektioiden yhteydessä reaktioita raportoitiin harvemmin. Näiden tapahtumien yleisimmin raportoidut ilmenemismuodot olivat kipua, punoitus, turvotus, kutina ja kirvelyn tunne.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa paikallisia injektiokohdan reaktioita (esim. eryteema, kutina) esiintyi 2 %:lla 100 mg mepolitsumabia saaneista potilaista verrattuna < 1 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa paikallisia injektiokohdan reaktioita (esim. kipu, eryteema, turvotus) esiintyi 15 %:lla mepolitsumabia 300 mg saaneista potilaista verrattuna 13 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa paikallisia injektiokohdan reaktioita (esim. kirvely, kutina) esiintyi 7 %:lla mepolitsumabia 300 mg saaneista potilaista verrattuna 4 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Pediatriset potilaat

Vaikea eosinofiilinen astma

Kolmekymmentäseitsemän nuorta (ikä 12–17 v) osallistui neljään 24–52 viikon pituiseen lumekontrolloituun tutkimukseen (25 tutkittavaa sai mepolitsumabia laskimoon tai ihon alle). Kolmekymmentäkuusi pediatria potilasta (ikä 6–11 v) sai mepolitsumabia ihon alle 12 viikon ajan avoimessa tutkimuksessa. 8 viikon hoitotauon jälkeen 30 näistä potilaista sai mepolitsumabia vielä 52 viikon ajan. Turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla. Uusia haittavaikutuksia ei todettu.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Neljä nuorta (ikä 12–17 v) osallistui lumekontrolloituun tutkimukseen 200622, jossa yksi nuorista sai 300 mg mepolitsumabia ja kolme nuorta lumelääkettä 32 viikon ajan. Kaikki neljä nuorta jatkoivat 20 viikkoa kestäneeseen avoimeen jatkotutkimukseen 205203 (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa annettiin laskimoon kerta-annoksia 1 500 mg:aan asti potilaille, joilla oli eosinofiilinen tauti. Viitteitä annokseen liittyvistä toksisista vaikutuksista ei havaittu.

Mepolitsumabin yliannokseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostapauksissa on annettava asianmukaista tukihoitoa ja tarvittaessa seurattava potilaan tilaa.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai mahdollisia Myrkytystietokeskuksen suosituksia noudattaen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX09

Vaikutusmekanismi

Mepolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG1, kappa), joka vaikuttaa voimakkaasti ja spesifisesti ihmisen interleukiini-5 (IL-5):een. IL-5 on tärkein eosinofiilien kasvua ja erilaistumista, kudoksiin kertymistä, aktivoitumista ja elinaikaa säätelevä sytokiini. Mepolitsumabi estää IL-5:n biologista aktiivisuutta nanomolaarisina pitoisuuksina estämällä IL-5:n sitoutumisen eosinofiilisolun pinnalla ilmentyvän IL-5-reseptorikompleksin alfa-ketjuun. Tämä pysäyttää IL-5:n signaalinvälityksen ja vähentää eosinofiilien tuotantoa ja lyhentää niiden elinikää.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikea eosinofiilinen astma

Kun mepolitsumabia annettiin 100 mg ihon alle 4 viikon välein 32 viikon ajan vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon (aikuisille/nuorille), veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo, joka oli lähtötilanteessa 290 solua/ μ l, oli viikolla 32 laskenut tasolle 40 solua/ μ l ($n = 182$), mikä oli 84 %:n lasku lumeryhmään verrattuna. Samansuuruinen vaikutus veren eosinofiilimäärän vähenemiseen säilyi vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla ($n = 998$) avoimissa jatkotutkimuksissa, joissa hoidon keston mediaani oli 2,8 vuotta (vaihteluväli 4 viikkoa - 4,5 vuotta).

Kun 6–11-vuotiaille lapsille annettiin mepolitsumabia ihon alle 4 viikon välein 52 viikon ajan vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon, 40 mg annosta käytettäessä (tutkittavien paino < 40 kg) veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo, joka oli lähtötilanteessa 306 solua/ μ l ($n = 16$), oli viikolla 52 pienentynyt tasolle 48 solua/ μ l ($n = 15$; pienenemä lähtötilanteesta 85 %). 100 mg annosta käytettäessä (tutkittavien paino ≥ 40 kg) veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo, joka oli lähtötilanteessa 331 solua/ μ l, oli viikolla 52 pienentynyt tasolle 44 solua/ μ l ($n = 10$; pienenemä lähtötilanteesta 87 %).

Aikuisilla, nuorilla ja lapsilla tämän kokoluokan pienenemä havaittiin 4 hoitoviikon kuluessa.

Krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Kun mepolitsumabia annettiin 100 mg ihon alle 4 viikon välein 52 viikon ajan CRSwNP-potilaiden hoitoon, veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo oli viikolla 52 pienentynyt tasolle 60 solua/ μ l ($n = 126$), kun se oli lähtötilanteessa 390 solua/ μ l ($n = 206$). Eli geometrinen keskiarvo oli pienentynyt 83 % lumeeseen verrattuna. Tämän kokoluokan pienenemä havaittiin 4 hoitoviikon kuluessa, ja se säilyi koko hoitojakson ajan.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Kun mepolitsumabia annettiin EGPA-potilaille 300 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein 52 viikon ajan, veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo oli viikolla 52 laskenut tasolle 38 solua/ μ l ($n = 64$), kun se oli lähtötilanteessa 177 solua/ μ l ($n = 68$). Geometrinen keskiarvo pieneni 83 % lumelääkkeeseen verrattuna. Tämän kokoluokan pienenemä havaittiin 4 hoitoviikon kuluessa.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Kun mepolitsumabia annettiin HES-potilaille (aikuiset/nuoret) 300 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein 32 viikon ajan, veren eosinofiilimäärän väheneminen havaittiin kahden hoitoviikon kuluessa. Veren eosinofiilimäärän geometrinen keskiarvo oli viikolla 32 pienentynyt tasolle 70 solua/ μ l ($n = 48$), kun se oli lähtötilanteessa 1 460 solua/ μ l ($n = 54$). Eli geometrinen keskiarvo oli pienentynyt 92 % lumeeseen verrattuna. Tämän kokoluokan pienenemä säilyi vielä 20 viikon ajan mepolitsumabihoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa jatkaneilla potilailla.

Immunogeenisuus

Vaikea eosinofiilinen astma, krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP), eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA) ja hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Koska proteiini- ja peptidilääkkeillä saattaa olla immunogeenisia ominaisuuksia, potilaille voi kehittyä mepolitsumabin vasta-aineita hoidon myötä. Lumevertailututkimuksissa 260 vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavaa aikuista ja nuorta ja 196 CRSwNP:tä sairastavaa aikuista sai 100 mg:n annoksia ihon alle, 68 EGPA:ta sairastavaa aikuista sai 300 mg:n annoksia ihon alle ja 53 HES:ää sairastavaa aikuista ja nuorta sai 300 mg:n annoksia ihon alle; ja astmapotilaista 15:llä (6 %), CRSwNP-potilaista 6:lla (3 %), EGPA-potilaista yhdellä (< 2 %) ja HES-potilaista yhdellä (2 %) oli havaittavissa mepolitsumabin vasta-aineita, kun he olivat saaneet vähintään yhden mepolitsumabiannoksen.

Mepolitsumabin immunogeenisuusprofiili vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla (n = 998), joilla hoidon keston mediaani oli 2,8 vuotta (vaihteluväli 4 viikkoa - 4,5 vuotta) avoimessa jatkotutkimuksessa, tai HES-potilailla (n = 102), joita hoidettiin jatkotutkimuksessa 20 viikon ajan, oli samanlainen kuin lumevertailututkimuksissa.

Kun 6–11-vuotiaille lapsille annettiin vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon mepolitsumabia joko 40 mg ihon alle (tutkittavien paino < 40 kg) tai 100 mg ihon alle (tutkittavien paino ≥ 40 kg), mepolitsumabin vasta-aineita oli havaittavissa 2:lla 35:stä (6 %), kun he olivat saaneet vähintään yhden mepolitsumabiannoksen tutkimuksen lyhyen alkuvaiheen aikana. Yhdelläkään lapsella ei ollut havaittavia anti-mepolitsumabivasta-aineita tutkimuksen pitkäkestoisemmassa vaiheessa.

Neutraloivia vasta-aineita todettiin yhdellä vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavalla aikuispotilaalla eikä yhdelläkään CRSwNP-, EGPA- tai HES-potilaista. Suurimmalla osalla potilaista mepolitsumabin vasta-aineet eivät vaikuttaneet havaittavasti mepolitsumabin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan, eikä vasta-ainetittereiden ja veren eosinofiilipitoisuuden muutoksen välillä havaittu korrelaatiota.

Kliininen teho

Vaikea eosinofiilinen astma

Mepolitsumabin teho arvioitiin vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoidossa yli 12-vuotiailla kolmessa kliinisessä 24–52 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmätutkimuksessa. Näiden potilaiden astma joko ei pysynyt hallinnassa (vähintään kaksi vaikeaa pahenemisvaihetta 12 edellisen kuukauden aikana) nykyisellä ylläpito­hoidolla, johon kuuluivat vähintään suuret inhaloitavat kortikosteroidiannokset sekä yksi tai useampia muita ylläpitolääkkeitä, tai he olivat riippuvaisia systeemisistä kortikosteroideista. Muita ylläpitolääkkeitä olivat pitkävaikutteiset beeta₂-agonistit (LABA), leukotrieeninsalpaajat, pitkävaikutteiset muskariinireseptorien salpaajat (LAMA), teofylliini ja oraaliset kortikosteroidit (OCS).

Kahteen pahenemisvaiheiden tutkimukseen, MEA112997 ja MEA115588, otettiin mukaan yhteensä 1 192 potilasta, joista 60 % oli naisia ja keski-ikä oli 49 vuotta (vaihteluväli 12–82). Oraalisia kortikosteroideja sai ylläpito­hoitona 31 % potilaista MEA1122997-tutkimuksessa ja 24 % MEA115588-tutkimuksessa. Valintakriteerinä oli, että potilailla oli ollut 12 edellisen kuukauden aikana vähintään kaksi vaikeaa astman pahenemisvaihetta, jotka vaativat joko oraalista tai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja että lähtötilanteessa keuhkofunktiot olivat alentuneet (FEV₁ ennen bronkodilataatiota < 80 % aikuisilla ja < 90 % nuorilla). Pahenemisvaiheiden määrä edellisen vuoden aikana oli 3,6 (keskiarvo), ja FEV₁-keskiarvo ennen bronkodilataatiota oli 60 %. Potilaat jatkoivat olemassa olevaa astmalääkitystään tutkimusten aikana.

Oraalisten kortikosteroidien tarvetta kartoittavaan MEA115575-tutkimukseen otettiin mukaan 135 potilasta (55 % naisia, keski-ikä 50 vuotta), jotka käyttivät päivittäin oraalista kortikosteroidia (5–35 mg/vrk) ja suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidiannosta yhdistettynä lisälääkkeeseen ylläpito­hoitona.

Tehoa mittaava annoksenmääritystutkimus MEA112997 (DREAM)

MEA112997 oli monikeskustutkimuksena tehty 52 viikon satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumevertailu-rinnakkaisryhmätutkimus, jossa oli mukana 616 vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavaa potilasta. Lumevalmisteseen verrattuna mepolitsumabi vähensi merkitsevästi kliinisesti merkittäviä astman pahenemisvaiheita (joiden kriteerinä oli oraalisia/systeemisiä kortikosteroideja ja/tai sairaalahoitoa ja/tai käyntejä ensiapupoliklinikalla vaativa astman vaikeutuminen), kun mepolitsumabin annos oli 75 mg, 250 mg tai 750 mg annettuna laskimoon (i.v.) (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Kliinisesti merkittävien pahenemisvaiheiden esiintymistiheys tutkimusryhmässä (intent to treat, ITT) viikolla 52.

	Mepolitsumabi laskimoon (i.v.)			Lume
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 56	n = 155
Pahenemisvaiheita/vuosi	1,24	1,46	1,15	2,40
Prosentuaalinen väheneminen	48 %	39 %	52 %	
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,52 (0,39–0,69)	0,61(0,46–0,81)	0,48 (0,36–0,64)	
p-arvo	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Pahenemisvaiheiden vähenemistä kartoittava tutkimus MEA115588 (MENSA)

MEA115588 oli monikeskustutkimuksena tehty satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumevertailu-rinnakkaisryhmätutkimus. Tutkimuksessa arvioitiin mepolitsumabin tehoa ja turvallisuutta, kun sitä annettiin lisähoitona 576 potilaalle, joilla oli vaikea hoitoresistentti eosinofiilinen astma, jonka kriteerinä oli perifeerisen veren eosinofiilimäärä vähintään 150 solua/μl hoitoa aloitettaessa tai vähintään 300 solua/μl edellisten 12 kuukauden aikana.

Potilaat saivat 100 mg mepolitsumabia ihon alle, 75 mg mepolitsumabia laskimoon tai lumevalmistetta 4 viikon välein 32 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisesti merkittävien astman pahenemisvaiheiden esiintymistiheys, ja ne vähenivät tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$) molemmissa mepolitsumabia saavissa hoitoryhmissä lumeryhmään verrattuna. Taulukossa 2 ovat ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset potilasryhmissä, jotka saivat mepolitsumabia ihon alle tai lumevalmistetta.

Taulukko 2: Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset viikolla 32 hoitoaikeen (ITT) mukaisessa potilasjoukossa (MEA115588)

	Mepolitsumabi 100 mg (ihon alle) (s.c.) N = 194	Lume N = 191
Ensisijainen päätetapahtuma		
Kliinisesti merkittävien pahenemisvaiheiden esiintymistiheys		
Pahenemisvaiheita/vuosi	0,83	1,74
Prosentuaalinen väheneminen	53 %	-
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,47 (0,35–0,64)	
p-arvo	< 0,001	

	Mepolitsumabi 100 mg (ihon alle) (s.c.) N = 194	Lume N = 191
Toissijaiset päätetapahtumat		
Sairaalahoitoa / ensiapupoliklinikkakäyntejä vaativien pahenemisvaiheiden esiintymistiheys		
Pahenemisvaiheita/vuosi	0,08	0,20
Prosentuaalinen väheneminen Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	61 % 0,39 (0,18–0,83)	–
p-arvo	0,015	
Sairaalahoitoa vaatineiden pahenemisvaiheiden esiintymistiheys		
Pahenemisvaiheita/vuosi	0,03	0,10
Prosentuaalinen väheneminen Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	69 % 0,31 (0,11–0,91)	–
p-arvo	0,034	
FEV₁ (ml) ennen bronkodilataatiota viikolla 32		
Lähtöarvo (SD)	1 730 (659)	1 860 (631)
Muutos lähtötasosta, keskiarvo (SE)	183 (31)	86 (31)
Ero (mepolitsumabi vs. lume)	98	
95 % CI	(11–184)	
p-arvo	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire -(SGRQ) pistearvo viikolla 32		
Lähtöarvo (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Muutos lähtötasosta, keskiarvo (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Ero (mepolitsumabi vs. lume)	-7,0	
95 % CI	(-10,2 – -3,8)	
p-arvo	< 0,001	

Pahenemisvaiheiden väheneminen suhteessa eosinofiilimäärään lähtötilanteessa

Taulukossa 3 ovat yhdistetyn analyysin tulokset kahdesta pahenemisvaiheita kartoittaneesta tutkimuksesta (MEA112997 ja MEA115588) veren eosinofiilimäärän lähtöarvojen mukaan. Lumevalmistetta saaneessa haarassa pahenemisvaiheiden määrä oli sitä suurempi mitä suurempi oli lähtötilanteen eosinofiilimäärä. Mepolitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä pahenemisvaiheet vähenivät enemmän potilailla, joilla lähtötilanteen eosinofiilimäärä oli suurempi.

Taulukko 3: Yhdistetty analyysi kliinisesti merkittävien pahenemisvaiheiden määrästä lähtötilanteen eosinofiilimäärän mukaan vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla

	Mepolitsumabi 75 mg i.v. / 100 mg s.c. (N = 538)	Lume (N = 346)
MEA112997+MEA115588		
< 150 solua/μl		
n	123	66
Pahenemisvaiheita/vuosi	1,16	1,73
Mepolitsumabi vs. lume		
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,67 (0,46–0,98)	---

	Mepolitsumabi 75 mg i.v. / 100 mg s.c. (N = 538)	Lume (N = 346)
MEA112997+MEA115588		
150 – < 300 solua/μl		
n	139	86
Pahenemisvaiheita/vuosi	1,01	1,41
Mepolitsumabi vs. lume		
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,72 (0,47–1,10)	---
300 – < 500 solua/μl		
n	109	76
Pahenemisvaiheita/vuosi	1,02	1,64
Mepolitsumabi vs. lume		
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,62 (0,41–0,93)	---
≥ 500 solua/μl		
n	162	116
Pahenemisvaiheita/vuosi	0,67	2,49
Mepolitsumabi vs. lume		
Ilmaantumistiheyksien suhde RR (95 % CI)	0,27 (0,19–0,37)	---

Oraalisten kortikosteroidien tarvetta kartoittava tutkimus MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575-tutkimuksessa mepolitsumabia annettiin 100 mg ihon alle vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastaville potilaille ja arvioitiin, pystyykö se vähentämään ylläpitohoitona käytettyjen oraalisten kortikosteroidien määrää heikentämättä astman hoitotasapainoa. Potilaiden veren eosinofiilimäärä oli $\geq 150/\mu\text{l}$ lähtötilanteessa tai $\geq 300/\mu\text{l}$ seulontaa edeltävien 12 kuukauden aikana. Potilaille annettiin mepolitsumabia tai lumevalmistetta 4 viikon välein koko hoitojakson ajan. Potilaat jatkoivat aikaisempaa astmalääkitystään tutkimuksen aikana, lukuun ottamatta oraalisia kortikosteroideja, joiden annosta pienennettiin 4 viikon välein kortikosteroidien annoksen pienennysvaiheen aikana (viikot 4–20), mikäli astmaoireet pysyivät hallinnassa.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 135 potilasta: keski-ikä oli 50 vuotta, 55 % oli naisia ja 48 % oli saanut oraalista steroidihoitoa vähintään 5 vuoden ajan. Lähtöannoksen arvioitiin vastaavan suunnilleen prednisoniannosta 13 mg/vrk (keskiarvo).

Ensisijainen päätetapahtuma oli päivittäisen oraalisen kortikosteroidiannoksen prosentuaalinen pieneneminen (viikoilla 20–24) astmaoireiden pysyessä hallinnassa, etukäteen määriteltujen annoksen pienenemiseen perustuvien luokkien mukaan (ks. taulukko 4). Ylimmässä luokassa oraalisen kortikosteroidiannoksen vähenemä oli 90–100 %, ja alimmassa luokassa ei ollut vähenemää oraalisen kortikosteroidiannoksen käytössä optimointivaiheen päättymisen jälkeen. Mepolitsumabin ja lumevalmisteen ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,008$).

Taulukko 4: Tutkimuksen MEA115575 ensisijaisen ja toissijaisien päätetapahtumien tulokset

	ITT-potilasjoukko	
	Mepolitsumabi 100 mg (ihon alle) (s.c.) N = 69	Lume N = 66
Ensisijainen päätetapahtuma		
Oraalisen kortikosteroidiannoksen prosentuaalinen pieneneminen lähtötasosta (viikoilla 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 %)
Ei kortikosteroidiannoksen pienenemistä / astma ei hallinnassa / keskeyttänyt hoidon	25 (36 %)	37 (56 %)
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR) (95 % CI)	2,39 (1,25–4,56)	
p-arvo	0,008	
Toissijaiset päätetapahtumat (viikot 20–24)		
Oraalisen kortikosteroidiannoksen lasku tasolle 0 mg/vrk	10 (14 %)	5 (8 %)
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR) (95 % CI)	1,67 (0,49–5,75)	
p-arvo	0,414	
Oraalisen kortikosteroidiannoksen lasku tasolle ≤ 5mg/vrk	37 (54 %)	21 (32 %)
Kerroinsuhde (Odds ratio, OR) (95 % CI)	2,45 (1,12–5,37)	
p-arvo	0,025	
Oraalisen kortikosteroidiannoksen laskun mediaani, % (95 % CI)	50,0 (20,0–75,0)	0,0 (-20,0–33,3)
Ero, mediaani (95 % CI)	-30,0 (-66,7–0,0)	
p-arvo	0,007	

Avoimet jatkotutkimukset vaikeassa hoitoresistentissä eosinofiilisessä astmassa MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) ja 201312 (COSMEX).

Mapolitsumabin pitkäaikainen tehokkuusprofiili vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla (n = 998), joilla hoidon keston mediaani oli 2,8 vuotta (vaihteluväli 4 viikkoa - 4,5 vuotta) avoimissa jatkotutkimuksissa MEA115666, MEA115661 ja 201312, oli yleisesti vastaavanlainen kolmen lumekontrolloidun tutkimuksen kanssa.

Krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Tutkimus 205687 (SYNAPSE) oli 52 viikon satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, joka arvioi 407 vähintään 18-vuotiasta CRSwNP-potilasta.

Tutkimukseenoton kriteerejä olivat nenän tukkoisuuden VAS-oirepisteet (Visual Analogue Scale) > 5/10, VAS-kokonaisoirepisteet > 7/10 ja bilateraalilla endoskopiolla todetut, nenäpolyppeja kuvaavat NPS-pisteet ≥ 5/8 (vähimmäispisteet 2 per nenäontelo). Potilailla oli myös oltava anamneesissa vähintään yksi nenäpolyppileikkaus edeltävien 10 vuoden aikana.

Keskeisimmät lähtötalanteen ominaisuudet sisälsivät endoskopiolla todettujen, nenäpolyppeja kuvaavien NPS-pisteiden keskiarvon 5,5 (1,29), nenän tukkoisuuden VAS-oirepisteiden keskiarvon 9,0 (0,83), VAS-kokonaisoirepisteiden keskiarvon 9,1 (0,74), hajuaistin häviämisen VAS-oirepisteiden keskiarvon 9,7 (0,72) ja Sino-Nasal Outcome -testin (SNOT-22) keskiarvon 64,1 (18,32).

Eosinofilimäärän geometrinen keskiarvo oli 390 solua/ml (95 % CI: 360, 420). Lisäksi 27 %:lla potilaista oli asetyylisalisyylihapolla pahentuva hengityselinsairaus (AERD) ja 48 %:lla potilaista oli vähintään yksi oraalinen kortikosteroidihoitajakso CRSwNP-hoidossa viimeisen 12 kuukauden aikana.

Potilaat saivat taustahoitona intranasaalista kortikosteroidia ja lisänä 100 mg mepolitsumabia tai lumetta ihon alle 4 viikon välein.

Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat endoskooppisten NPS-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikolla 52 ja nenän tukkoisuuden keskimääräisten VAS-pisteiden muutos lähtötilanteesta viikoilla 49–52. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen nenäpolyypileikkaukseen viikkoon 52 mennessä (leikkaus määriteltiin minä tahansa toimenpiteenä, jossa tehtiin instrumentein viilto ja poistettiin nenäontelon kudosta [esim. polypektomia]). Mepolitsumabia saaneiden potilaiden endoskooppiset NPS-kokonaispisteet olivat parantuneet (vähentyneet) merkitsevästi viikolla 52 ja nenän tukkoisuuden VAS-pisteet viikoilla 49–52 verrattuna lumeeseen, ja mepolitsumabi oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (ks. taulukko 5 ja kuva 1).

Taulukko 5: Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien yhteenveto ITT-populaatiossa

	Lume (N = 201)	Mepolitsumabi 100 mg s.c. (N = 206)
Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat		
Endoskooppiset kokonaispisteet viikolla 52^a		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	0,0	-1,0
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-0,73 (-1,11, -0,34)
≥ 1 pisteen paranema, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2 pisteen paranema, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nenän tukkoisuus, VAS-pisteet (viikot 49–52)^a		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	-0,82	-4,41
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
> 1 pisteen paranema, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3 pisteen paranema, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Tärkein toissijainen päätetapahtuma		
Aika ensimmäiseen nenäpolyypileikkaukseen		
Leikkauspotilaat	46 (23)	18 (9)
Riskitiheysuhde (mepolitsumabi/lume) (95 % CI) ^e		0,43 (0,25, 0,76)
p-arvo ^e		0,003

	Lume (N = 201)	Mepolitsumabi 100 mg s.c. (N = 206)
Muut toissijaiset päätetapahtumat		
VAS-kokonaispisteet (viikot 49–52)^a		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	-0,90	-4,48
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
≥ 2,5 pisteen paranema (%) ^f	40	64
SNOT-22-kokonaispisteet viikolla 52^{a, g}		
n	198	205
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	-14,0	-30,0
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)
≥ 28 pisteen paranema (%) ^f	32	54
Systeemisiä kortikosteroideja nenäpolyyppeihin tarvinneet potilaat viikkoon 52 mennessä		
Potilaat, joilla ≥ 1 kuuri	74 (37)	52 (25)
Kerroinsuhde vs. lume (95 % CI) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
p-arvo ^h		0,020
Nenäoireiden yhdistetyt VAS-pisteet (viikot 49–52)^{a, i}		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	-0,89	-3,96
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
≥ 2 pisteen paranema (%) ^f	40	66
Hajuaistin häviäminen, VAS-pisteet (viikot 49–52)^a		
Lähtötilanteen mediaanipisteet (min, max)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Mediaanimuutos lähtötilanteesta	0,00	-0,53
p-arvo ^b		< 0,001
Mediaanien ero (95 % CI) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
≥ 3 pisteen paranema (%) ^f	19	36

^a Nenä/sivuonteloleikkaukseen tulevien potilaiden huonoimmat leikkausta edeltävästi todetut pisteet. Jos potilas vetäytyi tutkimuksesta ennen nenä/sivuonteloleikkausta, huomioitiin huonoimmat todetut pisteet ennen vetäytymistä.

^b Perustuu Wilcoxonin järjestyssummatestiin.

^c Kvantiiliregressio; kovariaatteina hoitoryhmä, maantieteellinen alue, lähtötilanteen pisteet ja veren eosinofiilimäärän log(e) lähtötilanteessa.

^d Nenän tukkoisuuden kolmen VAS-pisteen paranemaa pidetään tämän arvioinnin kannalta merkittävänä potilaskohtaisena muutoksena.

^e Arvioitu Coxin suhteellisen riskin mallin perusteella; kovariaatteina hoitoryhmä, maantieteellinen alue, endoskooppiset kokonaispisteet lähtötilanteessa (tulkittu keskitetysti), nenän tukkoisuuden VAS-pisteet lähtötilanteessa, veren eosinofiilimäärän log(e) lähtötilanteessa ja aikaisempien leikkausten määrä (1, 2, > 2 ordinaaliasteikolla).

^f Paraneman kynnyksarvoa pidetään tämän arvioinnin kannalta merkittävänä potilaskohtaisena muutoksena.

^g Parannusta havaittiin kaikilla CRSwNP:n oireita ja vaikutuksia kartoittavilla kuudella osa-alueella.

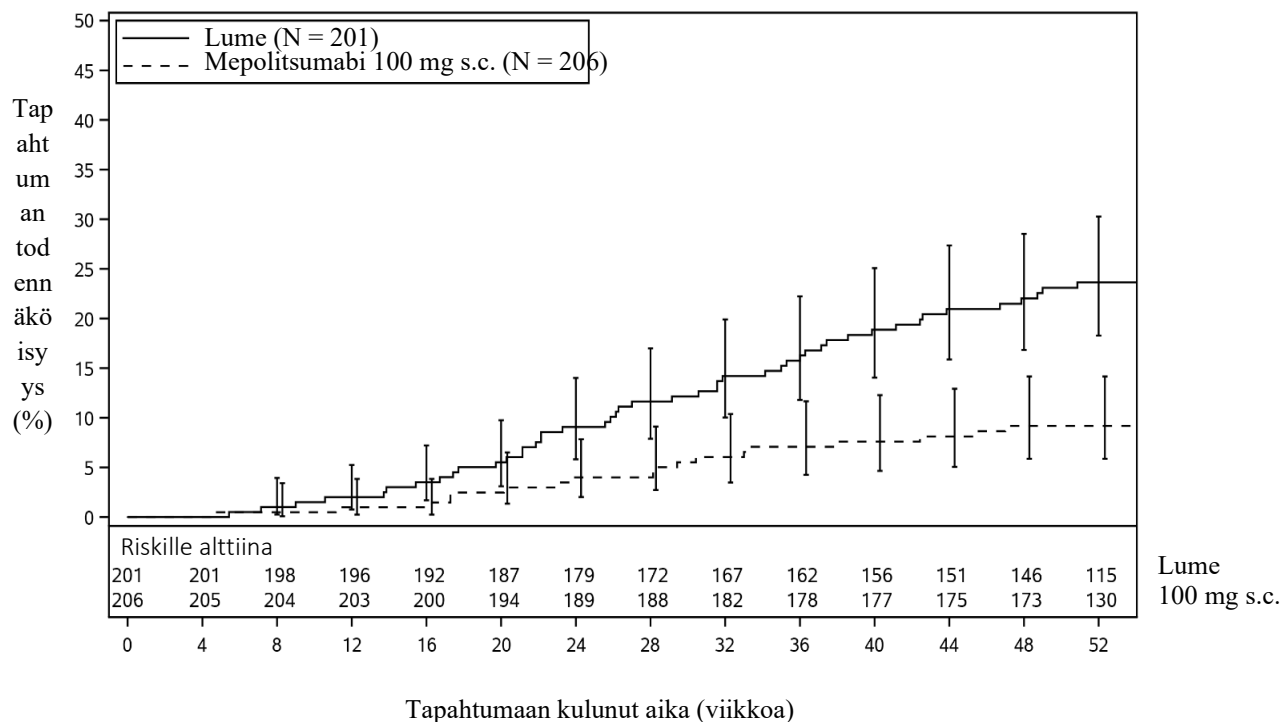
^h Analyysi perustuu logistiseen regressiomalliin; kovariaatteina hoitoryhmä, maantieteellinen alue, oraalisten kortikosteroidikuurien määrä nenäpolyyppeiden hoidossa viimeisten 12 kk aikana (0, 1, > 1 ordinaaliasteikolla), endoskooppiset NPS-kokonaispisteet lähtötilanteessa (tulkittu keskitetysti), nenän tukkoisuuden VAS-pisteet lähtötilanteessa, veren eosinofiilimäärän log(e) lähtötilanteessa.

- i Yhdistetyt VAS-pisteet: nenän tukkoisuus, nenän eritevuoto, nielun limaisuus ja hajuaistin häviäminen.

Aika ensimmäiseen nenäpolyypileikkaukseen

52 viikon hoitajakson aikana mepolitsumabiryhmän potilaiden todennäköisyys joutua nenäpolyypileikkaukseen oli pienempi kuin lumeryhmän potilalla. Riski joutua leikkaukseen hoitajakson aikana oli merkittävästi pienempi (57 % pienempi) mepolitsumabiryhmässä kuin lumeryhmässä (riskitiheysuhde: 0,43; 95 % CI: 0,25, 0,76; $p = 0,003$).

Kuva 1: Aika ensimmäiseen nenäpolyypileikkaukseen Kaplan–Meier-käyrällä



Leikkauspotilaiden osuuden jälkianalyysissä todettiin 61 % vähenemä leikkaushoidon todennäköisyydessä vs. lume (OR 0,39, 95 % CI: 0,21, 0,72; $p = 0,003$).

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti-potilaat, joilla liittännäissairautena astma

Ennalta määritellyissä analyyseissä todettiin rinnakkaisten ensisijaisten päätetapahtumien paranema 289 (71 %) potilaalla, joilla oli liittännäissairautena astma. Tulokset ovat yhdenmukaisia 100 mg mepolitsumabia saaneiden potilaiden kokonaispopulaatiossa vs. lume. Näillä mepolitsumabi 100 mg -ryhmän potilailla todettiin myös astman hoitotasapainon merkittävämpi paraneminen lähtötilanteesta viikolla 52 vs. lume arvioituna Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) -kyselyllä (mediaanimuutos [Q1, Q3] -0,80 [-2,20, 0,00] ja 0,00 [-1,10, 0,20]).

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

MEA115921 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 52 viikkoa kestänyt tutkimus, joka arvioi 136 EGPA-aikuispotilasta, joilla oli anamneesissa relapsoiva tai hoitoresistentti tauti ja käytössä vakaa oraallinen kortikosteroidilääkitys ($\geq 7,5 - \leq 50$ mg/vrk prednisolonia/prednisonia) ja mahdollisesti vakaa immunosuppressiivinen lääkehoito (lukuun ottamatta syklofosfamidia). Muitakin hoitokäytäntöjen mukaisia ylläpitolääkityksiä sai käyttää tutkimuksen aikana. 53 % ($n = 72$) käytti samanaikaisesti vakaata immunosuppressiivista lääkitystä. MEA115921-tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli henkeä tai elinten toimintaa uhkaava EGPA.

Potilaat saivat taustahoitona prednisolonia/prednisonia ja mahdollisesti immunosuppressiivista hoitoa sekä lisänä joko 300 mg mepolitsumabia tai lumelääkettä ihon alle 4 viikon välein. Oraalisen kortikosteroidin annosta pienennettiin tutkijan harkinnan mukaan.

Remissio

Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat remission kokonaiskesto (määritelmänä Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = 0 ja prednisoloni/prednisoniannos ≤ 4 mg/vrk), sekä remission saavuttaneiden potilaiden osuus sekä hoitoviikolla 36 että hoitoviikolla 48. BVAS = 0 tarkoittaa, ettei vaskuliitti ole aktiivinen.

Mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä saavutettiin merkitsevästi pidempi remission kokonaiskesto kuin lumeryhmässä. Lisäksi mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä merkitsevästi suurempi osuus potilaista saavutti remission sekä viikolla 36 että viikolla 48 lumeeseen verrattuna (ks. taulukko 6).

Kummankin rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman osalta havaittiin lumeeseen verrattuna hyötyvaikutus mepolitsumabi 300 mg -hoidon jälkeen riippumatta siitä, saivatko potilaat kortikosteroiditaustahoidon lisäksi immunosuppressiivista hoitoa.

Kun toissijaisena päätetapahtumana oli remissio, jonka määritelmänä oli BVAS = 0 ja prednisolonia/prednisonia $\leq 7,5$ mg/vrk, mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä saavutettiin myös merkitsevästi pidempi remission kokonaiskesto ($p < 0,001$) ja suurempi remissipotilaiden kokonaisosuus sekä viikolla 36 että viikolla 48 ($p < 0,001$) verrattuna lumeeseen.

Taulukko 6: Rinnakkaisten ensisijaisten päätetapahtumien analyysit

	Potilaiden osuus (%)	
	Lume N = 68	Mepolitsumabi 300mg N = 68
Remission kokonaiskesto 52 viikon aikana		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 – < 12 viikkoa	8 (12)	8 (12)
12 – < 24 viikkoa	3 (4)	9 (13)
24 – < 36 viikkoa	0	10 (15)
≥ 36 viikkoa	2 (3)	9 (13)
Kerroinsuhde (OR) (mepolitsumabi/lume)		5,91
95 % CI	---	2,68 13,03
p-arvo	---	< 0,001
Remissipotilaat viikoilla 36 ja 48	2 (3)	22 (32)
Kerroinsuhde (OR) (mepolitsumabi/lume)		16,74
95 % CI	---	3,61 77,56
p-arvo	---	< 0,001

Kerroinsuhde > 1 suosii mepolitsumabia. Remissio: BVAS = 0 ja oraalisen kortikosteroidin annos ≤ 4 mg/vrk.

Relapsi

Lumelääkkeeseen verrattuna aika ensimmäiseen relapsiin oli merkitsevästi pidempi mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä ($p < 0,001$). Lisäksi mepolitsumabia saaneilla potilailla relapsien määrä väheni 50 % verrattuna lumeeseen: 1,14 vs 2,27.

Oraalisten kortikosteroidien vähentäminen

Mepolitsumabihoitoa saaneet potilaat käyttivät merkitsevästi pienempää oraalisten kortikosteroidien keskimääräistä vuorokausiannosta viikoilla 48–52 verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. 59 %

mepolitsumabia saaneista saavutti viikoilla 48–52 oraalisten kortikosteroidien keskimääräisen vuorokausiannoksen $\leq 7,5$ mg ja 44 % annoksen ≤ 4 mg, lumeryhmässä vastaavat osuudet olivat 33 % ja 7 %. 18 % mepolitsumabiryhmän potilaista pystyi lopettamaan oraalisten kortikosteroidien käytön asteittain kokonaan, kun vastaava osuus lumeryhmässä oli 3 %.

Asthma Control Questionnaire – 6 (ACQ-6)

Mepolitsumabihoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen ACQ-6-pistemäärä parani merkitsevästi viikoilla 49–52 verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Tutkimus 200622 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 32 viikkoa kestänyt tutkimus, joka arvioi 108 HES-potilasta (ikä ≥ 12 vuotta). Potilaat jatkoivat HES-hoitoaan ja saivat lisänä 300 mg mepolitsumabia tai lumetta ihon alle 4 viikon välein. Tutkimuksessa 200622 HES:n hoidossa käytettiin mm. oraalisia kortikosteroideja, immunosuppressiivista, sytotoksista hoitoa tai muita oireenmukaisia hoitoja, kuten omepratsolihoitoa.

Tutkimukseen otetuilla potilailla oli esiintynyt vähintään kaksi HES:n pahenemisvaihetta edeltävien 12 kuukauden aikana ja veren eosinofiilimäärä oli seulonnan aikana $\geq 1\,000$ solua/ μ l. Tutkimukseen ei otettu mukaan IP1L1-PDGFR α -kinaasipositiivisia potilaita.

Tutkimuksen 200622 ensisijainen päätetapahtuma oli sellaisten potilaiden osuus, joilla esiintyi HES:n pahenemisvaihe 32 viikon hoitojakson aikana. HES:n pahenemisvaiheen määritelmänä oli HES:n kliinisten oireiden ja merkkien paheneminen, joka vaati oraalisten kortikosteroidien annosnostoa; sytotoksisen tai immunosuppressiivisen HES-hoidon aloittamista tai annosnostoa; tai oraalisen kortikosteroidin antoa sokkoutetusti (vähintään kahdesti) veren eosinofiilimäärän lisääntyä. Ensisijaisessa analyysissä verrattiin mepolitsumabiryhmän ja lumeryhmän potilaita, joilla esiintyi HES:n pahenemisvaihe tai jotka vetäytyivät tutkimuksesta. 32 viikon hoitojakson aikana mepolitsumabi 300 mg -ryhmän potilaista 50 % harvempi koki HES:n pahenemisvaiheen tai vetäytyi tutkimuksesta verrattuna lumeryhmään; 28 % vs. 56 % (OR 0,28, 95 % CI: 0,12, 0,64) (ks. taulukko 7).

Toissijaiset päätetapahtumat olivat aika ensimmäiseen HES:n pahenemisvaiheeseen, sellaisten potilaiden osuus, joilla esiintyi HES:n pahenemisvaihe viikolla 20–32, HES:n pahenemisvaiheiden määrä ja väsymyksen vaikeusasteen muutos lähtötilanteesta. Kaikki toissijaiset päätetapahtumat olivat tilastollisesti merkitseviä ja tukivat ensisijaista päätetapahtumaa (ks. kuva 2 ja taulukko 8).

Taulukko 7: Ensisijaisen päätetapahtuman analyysin tulokset ITT-populaatiossa (tutkimus 200622)

	Mepolitsumabi 300 mg N = 54	Lume N = 54
Potilaat, joilla esiintyi HES:n pahenemisvaihe		
Potilaat, joilla ≥ 1 HES:n pahenemisvaihe tai jotka vetäytyivät tutkimuksesta (%)	15 (28)	30 (56)
Potilaat, joilla ≥ 1 HES:n pahenemisvaihe (%)	14 (26)	28 (52)
Tutkimuksesta vetäytyneet potilaat, joilla ei HES:n pahenemisvaihetta (%)	1 (2)	2 (4)
Kerroinsuhde (OR) (95 % CI)	0,28 (0,12, 0,64)	
CMH, p-arvo	0,002	

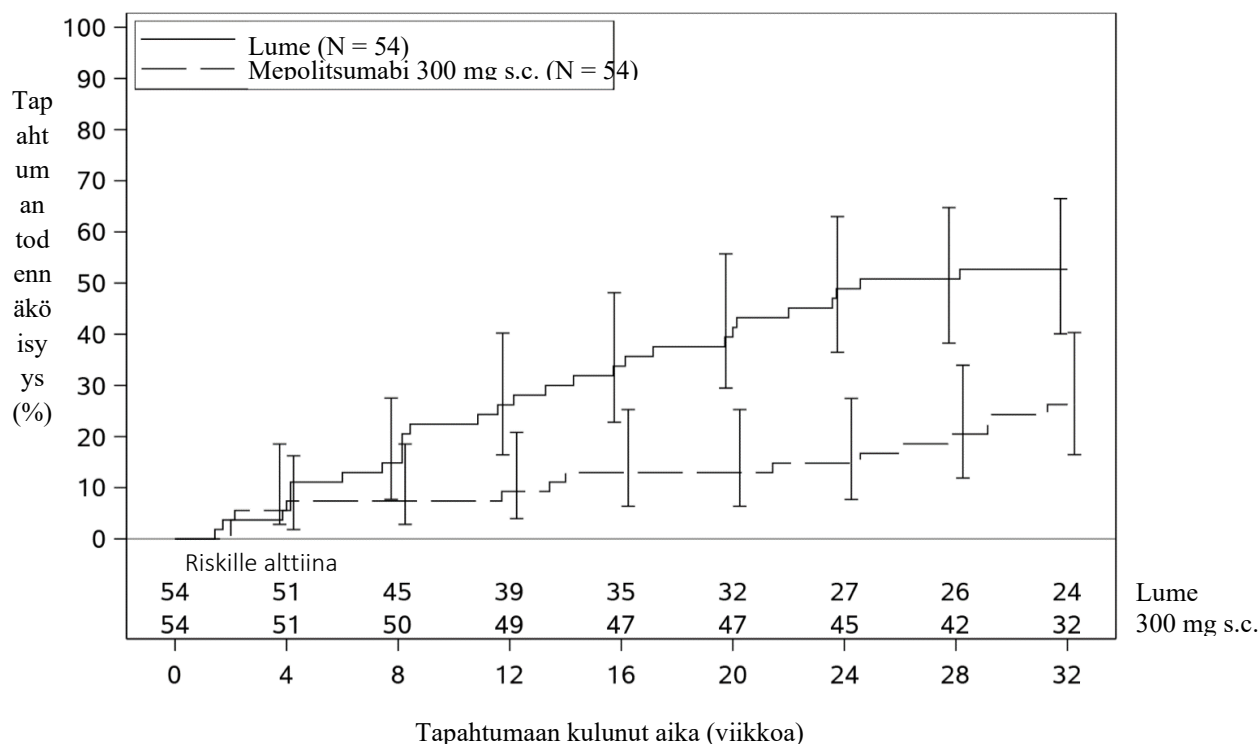
CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

Aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen

Mepolitsumabi 300 mg -ryhmässä HES:n ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi kuin lumeryhmässä. HES:n ensimmäisen pahenemisvaiheen riski hoitojakson

aikana oli 66 % pienempi mepolitsumabia saaneilla kuin lumetta saaneilla (riskitehyssuhde: 0,34; 95 % CI: 0,18, 0,67; p = 0,002).

Kuva 2: Aika ensimmäiseen HES:n pahenemisvaiheeseen Kaplan–Meier-käyrällä



Taulukko 8: Muiden toissijaisten päätetapahtumien tulokset ITT-populaatiossa (tutkimus 200622)

	Mepolitsumabi 300 mg N = 54	Lume N = 54
HES:n pahenemisvaiheet viikoilla 20–32		
Potilaat, joilla ≥ 1 HES:n pahenemisvaihe tai jotka vetäytyivät tutkimuksesta (%)	9 (17)	19 (35)
Kerroinsuhde (OR) (95 % CI)	0,33 (0,13, 0,85)	
CMH, p-arvo	0,02	
HES:n pahenemisvaiheiden määrä		
Arvioitu keskimäärä vuodessa	0,50	1,46
Ilmaantumistiheyksien suhde (95 % CI) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Wilcoxonin järjestyssummatesti, p-arvo	0,002	
Väsymyksen vaikeusasteen muutos lähtötilanteesta mitattuna Brief Fatigue Inventory (BFI) -asteikon kohdalla 3 (pahin väsymys edeltävien 24 tunnin aikana) viikolla 32 ^b		
Mediaanimuutos: BFI-asteikon kohta 3	-0,66	0,32
Vertailu (mepolitsumabi vs. lume), Wilcoxonin järjestyssummatesti, p-arvo	0,036	

^a Ilmaantumistiheyksien suhde < 1 suosii mepolitsumabia.

^b Potilaat, joista puuttuu tietoa: huonoin todettu arvo. BFI-asteikon kohta 3: 0 = ei väsymystä, 10 = pahin mahdollinen väsymys.

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

Avoim jatkotutkimus

Tutkimus 205203 oli 20 viikkoa kestänyt, tutkimuksen 200622 avoin jatkotutkimus. Viikolla 4 alkanutta mepolitsumabiyläpitoa jatkettiin, mutta HES:n hoitoa voitiin muutoin muuttaa

paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti. Tutkimuksessa 200622 raportoitu mepolitsumabihoidon teho HES:n pahenemisvaiheiden vähenemiseen säilyi myös tutkimuksessa 205203 mepolitsumabihoitoa jatkaneilla potilailla; siinä 94 % potilaista (47/50) säästyivät pahenemisvaiheilta. Niistä avoimen jatkotutkimuksen 72 potilaasta, jotka tarvitsivat oraalista kortikosteroidia viikoilla 0–4, 28 % pystyi pienentämään sen keskimääräistä vuorokausiannosta ≥ 50 % viikoilla 16–20.

Pediatriset potilaat

Vaikea hoitoresistentti eosinofiilinen astma

MEA115588-tutkimukseen ja kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun 200862-tutkimukseen otettiin mukaan 34 nuorta (12–17-vuotiaita). Näistä 34 potilaasta 12 sai lumevalmistetta, yhdeksän sai mepolitsumabia 75 mg laskimoon ja 13 sai mepolitsumabia 100 mg ihon alle. Tutkimusten yhdistetyn analyysin perusteella kliinisesti merkittävät pahenemisvaiheet vähenivät 40 % mepolitsumabia käyttäneillä nuorilla lumetta saaneisiin verrattuna (ilmaantumistiheyksien suhde RR 0,60; 95 % lv: 0,17, 2,10).

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla 6–17-vuotiaista lapsista ja nuorista.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Neljä nuorta (ikä 12–17 v) otettiin mukaan tutkimukseen 200622: yksi nuorista sai 300 mg mepolitsumabia ja kolme nuorta lumetta 32 viikon ajan. Tässä 32-viikkoisessa tutkimuksessa 200622 ainoalla mepolitsumabia saaneella nuorella ei esiintynyt HES:n pahenemisvaihetta. Kaikki tutkimuksen 200622 loppuun suorittanutta neljä nuorta jatkoivat 20 viikon avoimeen jatkotutkimukseen 205203, jossa yhdellä heistä esiintyi yksi HES:n pahenemisvaihe.

5.2 Farmakokinetiikka

Astma- ja CRSwNP-potilaille ihon alle annettujen annosten jälkeen mepolitsumabin farmakokinetiikka oli jokseenkin suoraan annoksesta riippuvainen annosalueella 12,5–250 mg. Ihon alle annettujen 300 mg:n mepolitsumabiannosten jälkeen systeeminen altistus oli noin kolminkertainen verrattuna 100 mg:n mepolitsumabiannoksiin.

Imeytyminen

Terveille tutkittaville tai astmapotilaille annettujen ihonalaisten annosten jälkeen mepolitsumabi imeytyi hitaasti, ja maksimipitoisuus (T_{max}) plasmassa saavutettiin 4–8 vuorokauden (mediaani) kuluttua.

Terveille tutkittaville annettujen ihonalaisten kerta-annosten jälkeen mepolitsumabin absoluuttinen hyötyosuus oli 64 % vatsaan, 71 % reiteen ja 75 % olkavarteen annetun annoksen jälkeen.

Astmapotilaille olkavarteen annettujen ihonalaisten annosten jälkeen mepolitsumabin absoluuttinen hyötyosuus oli 74–80 %. Neljän viikon välein annettujen toistuvien ihonalaisten annosten jälkeen kumuloituminen on noin kaksinkertaista vakaan tilan aikana.

Jakautuminen

Astmapotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen mepolitsumabin jakautumistilavuuden keskiarvo on 55–85 ml/kg.

Biotransformaatio

Mepolitsumabi on humanisoitu monklonaalinen IgG1-vasta-aine, ja sitä pilkkovat proteolyttiset entsyymit ovat jakautuneet laajalle elimistössä eivätkä rajoitu vain maksakudokseen.

Eliminaatio

Astmapotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen systeemisen puhdistuman keskiarvo oli 1,9–3,3 ml/vrk/kg, ja terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli noin 20 vuorokautta. Ihon alle annettujen mepolitsumabiannosten jälkeen terminaalisen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) keskiarvo oli 16–22 vuorokautta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mepolitsumabin arvioitu systeeminen puhdistuma oli 3,1 ml/vrk/kg.

Erityisryhmät

Ikäkkäät (≥ 65 -vuotiaat) potilaat

Ikäkkäitä (≥ 65 -vuotiaita) potilaita koskevat farmakokineettiset tiedot ovat vähäisiä kaikissa kliinisissä tutkimuksissa ($n = 90$). Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei kuitenkaan havaittu viitteitä iän vaikutuksista mepolitsumabin farmakokinetiikkaan 12–82-vuotiaiden ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaisia tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksista mepolitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 50–80 ml/min. Potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma-arvot ovat < 50 ml/min, on vain vähän tietoja.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaisia tutkimuksia maksan vajaatoiminnan vaikutuksista mepolitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Koska mepolitsumabi pilkkoutuu suurelta osin sellaisten proteolyyttisten entsyymien vaikutuksesta, jotka eivät rajoitu vain maksakudokseen, maksan toiminnan muutokset eivät todennäköisesti vaikuta mepolitsumabin eliminoitumiseen.

Pediatriset potilaat

Vaikea eosinofiilinen astma ja hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Saatavana on vain vähän farmakokineettistä tietoa pediatrisista potilaista (59 potilasta, joilla oli eosinofiilinen ruokatorvitulehdus, 55 potilasta, joilla oli vaikea hoitoresistentti eosinofiilinen astma, ja 1 potilas, jolla oli HES). Laskimoon annetun mepolitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastaneiden 2–17-vuotiaiden potilaiden pediatrisesta tutkimuksesta tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Pediatrinen farmakokinetiikka oli suurelta osin ennustettavissa aikuisilla todetun farmakokinetiikan perusteella, kun potilaiden paino otettiin huomioon. Mepolitsumabin farmakokinetiikka oli kolmannen vaiheen tutkimuksiin osallistuneilla vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilistä astmaa tai HES:ää sairastavilla nuorilla potilailla samanlainen kuin aikuisilla (ks. kohta 4.2).

Ihon alle annetun valmisteon farmakokinetiikkaa tutkittiin 6–11-vuotiailla pediatrisilla potilailla vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoidossa avoimessa, kontrolloimattomassa, 12 viikon pituisessa tutkimuksessa. Pediatrisilla tutkittavilla farmakokinetiikka oli pitkälti yhdenmukainen aikuisten ja nuorten farmakokinetiikan kanssa, kun paino ja biologinen hyötyosuus otettiin huomioon. Ihon alle annetun valmisteon absoluuttinen biologinen hyötyosuus näyttää olevan täydellinen verrattuna aikuisten ja nuorten 76 %:iin. Aikuisten 100 mg annoksen käytön yhteydessä havaittuun altistukseen verrattuna altistus oli 1,32-kertainen, kun valmistetta annettiin ihon alle 40 mg (tutkittavien paino < 40 kg), ja 1,97-kertainen, kun valmistetta annettiin ihon alle 100 mg (tutkittavien paino ≥ 40 kg).

Farmakokineettiseen mallinnukseen ja simulaatioon perustuvassa tutkimuksessa 6–11-vuotiailla, 15–70 kg painaville lapsille annettiin 40 mg valmistetta ihon alle 4 viikon välein. Tulosten perusteella voidaan ennustaa, että kyseisen annostuksen tuottama altistus pysyy keskimäärin tasolla 38 %

verrattuna aikuisilla 100 mg annoksen käytön yhteydessä havaittuun altistukseen. Annostuksen katsotaan olevan hyväksyttävä mepolitsumabin suuren terapeuttisen indeksin takia.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Mepolitsumabin farmakokinetiikkaa 6–17-vuotiailla EGPA-potilailla ennustettiin muiden eosinofiilisten sairauksien farmakokinetiikkaan perustuvien mallinnusten ja simulaatioiden avulla, ja sen oletetaan noudattavan vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavien lasten farmakokinetiikkaa. 6–11-vuotiaiden 15–70 kg painavien lasten suositellun annostuksen perusteella voidaan olettaa, että altistus pysyy keskimäärin 26 %:ssa aikuisten altistuksesta 300 mg:n annoksella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska mepolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Eläintoksikologia ja/tai -farmakologia

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien apinoilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Apinoille laskimoon ja ihon alle annetut annokset pienensivät perifeerisen veren ja keuhkojen eosinofiilimäärää ja toksikologisia löydöksiä ei havaittu.

Eosinofiilien arvellaan liittyvän joidenkin loisinfektioiden aiheuttamiin immuunireaktioihin. IL-5-vasta-aineita saaneilla hiirillä tai hiirillä, joilla oli geneettinen IL-5:n tai eosinofiilien puutos, ei havaittu viitteitä siitä, että niiden kyky selviytyä loisinfektiosta olisi heikentynyt. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Hedelmällisyys

Hiirillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ja yleisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin hiiren IL-5-sytokiinin toimintaa estävää samankaltaista vasta-ainetta, ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä. Tässä tutkimuksessa ei arvioitu poikimista eikä jälkeläisten toiminnallista kehitystä.

Raskaus

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa mepolitsumabi ei vaikuttanut tiineyteen eikä alkion-/sikiönkehitykseen tai jälkeläisten postnataaliseen kehitykseen (ei myöskään immuunijärjestelmän toimintaan). Mahdollisia sisäelinten tai luuston epämuodostumia ei tutkittu. Jaavanmakakeista saadut tiedot osoittavat, että mepolitsumabi läpäisi istukan. Mepolitsumabipitoisuudet olivat noin 1,2–2,4 kertaa suuremmat poikasilla kuin emoilla useiden kuukausien ajan syntymän jälkeen, mutta tämä ei vaikuttanut poikasten immuunijärjestelmän toimintaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia alle 30 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää heti, paitsi jos käyttökuntoon saattamisessa on käytetty menetelmää, joka estää mikrobikontaminaation. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaasta värittömästä tyyppin I lasista valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa ja harmaa alumiinisuljin sekä muovinen suojakansi, sisältää 100 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.

Pakkauskoot:

1 injektiopullo

Kerrannaispakkaus, jossa on 3 injektiopulloa (3 x 1 injektiopulloa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Injektiopullossa olevan valmisteen saattaminen käyttökuntoon

1. **Liuota injektiopullon sisältö 1,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä,** mieluiten 2–3 ml:n ruiskua ja 21 gaugen neulaa käyttäen. Suuntaa steriili vesi suoraan keskelle kylmäkuivatun kakun keskustaa. Anna injektiopullon olla huoneenlämmössä liuottamisen aikana, pyöritä injektiopulloa varovasti pyörivin liikkein 10 sekunnin ajan 15 sekunnin välein, kunnes kuiva-aine on liuennut.

Huom: Liuosta ei saa ravistaa liuottamisen aikana, koska siihen voi muodostua vaahtoa tai sakkaa. Kuiva-aine liukenee yleensä 5 minuutin kuluessa steriilin veden lisäämisestä, mutta se voi kestää kauemminkin.

2. Jos liuottamisessa käytetään apuna mekaanista sekoitinta, käyttövalmis Nucala-liuos saadaan pyörittämällä injektiopulloa nopeudella 450 rpm enintään 10 minuuttia. Vaihtoehtoisesti injektiopulloa voidaan pyörittää nopeudella 1 000 rpm enintään 5 minuuttia.
3. Liuottamisen jälkeen on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä, että Nucala-liuos on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia. Liuoksen on oltava kirkasta tai opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Siinä voi kuitenkin olla pieniä ilmakuplia, jotka ovat sallittuja. Liuosta ei saa käyttää, jos siihen jää hiukkasia tai jos se näyttää samealta tai maitomaiselta.

4. Ellei käyttövalmista liuosta käytetä heti:
- Säilytä suojassa auringonvalolta
 - Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.
 - Hävitä liuos, ellei sitä käytetä 8 tunnin kuluessa liuottamisesta.

100 mg annoksen antaminen

1. Käytä ihonalaisen injektion antamiseen mieluiten 1 ml:n polypropeeniruiskua, jossa on kertakäyttöinen 21–27 gaugen x 0,5 tuuman (13 mm) neula.
2. Vedä ruiskuun 1 ml käyttövalmista Nucala-liuosta juuri ennen injektion antamista. Älä ravista käyttövalmista liuosta injektion antamisen yhteydessä, koska siihen voi muodostua vaahtoa tai sakkaa.
3. Anna 1 ml:n injektio (vastaa 100 mg mepolitsumabia) ihon alle olkavarteen, reiteen tai vatsaan.

Jos potilaalle määrätty annos vaatii enemmän kuin yhden injektiopullon, toista vaiheet 1–3. Injektiokohtien väliin on suositeltavaa jättää vähintään 5 cm.

40 mg annoksen antaminen

1. Käytä ihonalaisen injektion antamiseen mieluiten 1 ml:n polypropeeniruiskua, jossa on kertakäyttöinen 21–27 gaugen x 0,5 tuuman (13 mm) neula.
2. Vedä ruiskuun 0,4 ml käyttövalmista Nucala-liuosta juuri ennen injektion antamista. Älä ravista käyttövalmista liuosta injektion antamisen yhteydessä, koska siihen voi muodostua vaahtoa tai sakkaa. Hävitä yli jäänyt liuos.
3. Anna 0,4 ml:n injektio (vastaa 40 mg mepolitsumabia) ihon alle olkavarteen, reiteen tai vatsaan.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02. joulukuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. elokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 1942
Yhdysvallat

tai

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90,
Torrile, 43056, Parma
Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY KYNÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 100 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

1 esitäytetty kynä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Kerta-annokseen.

AVAA PAINAMALLA TÄSTÄ

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY KYNÄ KERRANNAISPAKKAUS (BLUE BOX -TIEDOILLA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 100 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

Kerrannaispakkaus: 3 esitäytettyä kynää (3 x 1 esitäytettyä kynää).

Kerrannaispakkaus: 9 esitäytettyä kynää (9 x 1 esitäytettyä kynää).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

Kerta-annokseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 esitäytettyä kynää)

EU/1/15/1043/007 (9 x 1 esitäytettyä kynää)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY KYNÄ KERRANNAISPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX-TIETOJA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 100 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

1 esitäytetty kynä. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Kerta-annokseen.

AVAA PAINAMALLA TÄSTÄ

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nucala 100 mg injektio
mepolitsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 100 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 esitäytetty ruisku.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Kerta-annokseen.

AVAA PAINAMALLA TÄSTÄ

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala 100 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU KERRANNAISPAKKAUS (BLUE BOX -TIEDOILLA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 100 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kerrannaispakkaus: 3 esitäytettyä ruiskua (3 x 1 esitäytettyä ruiskua).

Kerrannaispakkaus: 9 esitäytettyä ruiskua (9 x 1 esitäytettyä ruiskua).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

Kerta-annokseen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 esitäytettyä ruiskua)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 esitäytettyä ruiskua)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala 100 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU KERRANNAISPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX-TIETOJA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 100 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 esitäytetty ruisku. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Kerta-annokseen.

AVAA PAINAMALLA TÄSTÄ

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala 100 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nucala 100 mg injektio
mepolitsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 esitäytetty ruisku.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Kerta-annokseen.

AVAA PAINAMALLA TÄSTÄ

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala 40 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU KERRANNAISPAKKAUS (BLUE BOX -TIEDOILLA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kerrannaispakkaus: 3 esitäytettyä ruiskua (3 x 1 esitäytettyä ruiskua).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Kerta-annokseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala 40 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU KERRANNAISPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX-TIETOJA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg mepolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 esitäytetty ruisku. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Kerta-annokseen.

AVAA PAINAMALLA TÄSTÄ

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Saa pitää jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 7 vuorokauden ajan, kunhan säilytetään suojassa valolta ja alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

nucala 40 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nucala 40 mg injektio
mepolitsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,4 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO (YKSITTÄISPAKKAUKSET – MUKANA BLUE BOX -TIEDOT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg mepolitsumabia (100 mg/ml liuottamisen jälkeen)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti ja polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle liuottamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

AVAA PAINAMALLA TÄSTÄ

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kerta-annokseen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUS (3 PAKKAUSTA, JOKAISESSA 1 INJEKTIOPULLO – MUKANA BLUE BOX -TIEDOT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nucala 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg mepolitsumabia (100 mg/ml liuottamisen jälkeen)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sakkarosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti ja polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Kerrannaispakkaus: 3 injektiopulloa (3 pakkausta, jokaisessa 1 injektiopullo)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle liuottamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KOTELO (VAIN KERRANNAISPAKKAUS ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nucala 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
mepolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg mepolitsumabia (100 mg/ml liuottamisen jälkeen)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sakkarosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti ja polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

1 injektiopullo. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle liuottamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

AVAA PAINAMALLA TÄSTÄ

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kerta-annokseen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1043/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nucala 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
mepolitsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä mepolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nucala on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nucalaa
3. Miten Nucalaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nucalan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Vaiheittaiset käyttöohjeet

1. Mitä Nucala on ja mihin sitä käytetään

Nucalan vaikuttava aine on **mepolitsumabi**. Se on *monoklonaalinen vasta-aine* eli tietyn tyyppinen proteiini, joka tunnistaa määrätyn kohdeaineen elimistössä. Sitä käytetään aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten **vaikean astman** ja **EGPA:n** (eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti) hoitoon. Sitä käytetään myös aikuisten **CRSwNP:n** (krooninen polypoottinen rinosinuiitti) ja **HES:n** (hypereosinofiilinen oireyhtymä) hoitoon.

Nucalan vaikuttava aine, mepolitsumabi, estää *interleukiini-5*-proteiinin toimintaa. Kun tämän proteiinin toiminta estyy, eosinofiilien tuotanto luuytimessä vähenee, ja tämä vähentää myös eosinofiilien määrää veressä ja keuhkoissa.

Vaikea eosinofiilinen astma

Joillakin vaikeaa astmaa sairastavilla on veressään ja keuhkoissaan liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Tällaista astmaa kutsutaan *eosinofiiliseksi astmaksi*, ja Nucala on tarkoitettu juuri tämän astmatyyppin hoitoon.

Nucala voi vähentää astmakohtausten määrää, jos nykyiset astmalääkkeesi tai lapsesi nykyiset astmalääkkeet, esimerkiksi inhaloitavien (sisäänhengitettävien) lääkkeiden suuret annokset, eivät pysty pitämään astmaoireita hyvin hallinnassa.

Jos käytät *suun kautta otettavia kortikosteroideja*, Nucala voi auttaa vähentämään myös päivittäistä kortisoniannosta, joka pitää astmaoireet hallinnassa.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP) on tila, jossa veressä ja nenän ja sivuonteloiden limakalvoilla on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Tämä voi aiheuttaa oireita, kuten nenän tukkoisuutta, hajuaistin häviämistä ja pehmeiden, hyytelömäisten polyyppien muodostumista nenään.

Nucala vähentää veren eosinofiilimäärää ja voi pienentää polyyppien kokoa. Se lievittää nenän tukkoisuutta ja vähentää nenäpolyyppien leikkaustarvetta.

Nucala voi myös vähentää oireiden hallintaan käytettävien, *suun kautta otettavien kortikosteroidien* tarvetta.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

EGPA on tila, jossa veressä ja kudoksissa on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja) ja potilaalla on *vaskuliitti* (verisuonitulehdus). Tämä tarkoittaa, että verisuonissa on tulehdus. EGPA vaikuttaa etenkin keuhkoihin ja sivuonteloihin mutta usein myös muihin elimiin, kuten ihoon, sydämeen ja munuaisiin.

Nucala voi hallita ja viivästyttää EGPA:n pahenemisvaiheiden oireita. Tämä lääke voi myös auttaa pienentämään päivittäistä *suun kautta otettavaa kortikosteroidiannosta*, joka pitää oireet hallinnassa.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) on tila, jossa veressä on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Nämä solut voivat vaurioittaa elimiä, etenkin sydäntä, keuhkoja, hermoja ja ihoa.

Nucala lievittää oireita ja ehkäisee pahenemisvaiheita. Jos käytät lääkkeitä, joita usein kutsutaan *suun kautta otettaviksi kortikosteroideiksi*, Nucala voi myös auttaa pienentämään päivittäistä kortikosteroidiannosta, joka pitää HES:n oireet/pahenemisvaiheet hallinnassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nucalaa

Älä käytä Nucalaa:

- jos olet **allerginen** mepolitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
 - ➔ **Tarkista asia lääkäriltä**, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Nucalaa.

Astman paheneminen

Joillekin potilaille kehittyä astmaan liittyviä haittavaikutuksia tai heidän astmansa saattaa vaikeutua Nucala-hoidon aikana.

- ➔ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle**, elleivät astmaoireesi lieyty tai jos ne pahenevat, kun olet aloittanut Nucala-hoidon.

Allergiset reaktiot ja pistoskohdan reaktiot

Tämäntyyppiset lääkkeet (*monoklonaliset vasta-aineet*) voivat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, kun niitä annetaan pistoksina (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Jos epäilet, että jokin pistos tai lääke on joskus aiheuttanut sinulle tämän tyyppisen reaktion:

- ➔ **Kerro siitä lääkärille** ennen kuin sinulle annetaan Nucalaa.

Loistartunnat

Nucala saattaa heikentää vastustuskykyäsi loisinfektioita vastaan. Jos sinulla on jokin loistartunta, se on hoidettava ennen Nucala-hoidon aloittamista. Jos oleskelet alueella, missä tällaiset tartunnat ovat yleisiä, tai jos matkustat tällaiselle alueelle:

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea sinua.

Lapset ja nuoret

Vaikea eosinofiilinen astma

Esitetyä kynää ei ole tarkoitettu vaikean eosinofiilisen astman hoitoon **alle 12-vuotiaille lapsille**.

Ota yhteyttä lääkäriin 6–11-vuotiaiden lasten hoidosta. Lääkäri määrää suositellun annoksen Nucalaa, jonka sairaanhoitaja tai lääkäri antaa.

Krooninen polypootinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu CRSwNP:n hoitoon **alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille**.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu EGPA:n hoitoon **alle 6-vuotiaille lapsille**.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu HES:n hoitoon **alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille**.

Muut lääkevalmisteet ja Nucala

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Muut astma-, CRSwNP-, EGPA- tai HES-lääkkeet

- ✗ **Älä lopeta äkillisesti** astma-, CRSwNP-, EGPA- tai HES-lääkkeidesi käyttöä, kun Nucala-hoito aloitetaan. Näiden lääkkeiden (varsinkin niitä, joita kutsutaan *suun kautta otettaviksi kortikosteroideiksi*) käyttö on lopetettava vähitellen lääkärin valvonnassa ja riippuen siitä, kuinka hyvin Nucala-hoito tehoaa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Nucalan sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon. **Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa** ennen kuin sinulle aletaan antaa Nucalaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Nucalan mahdolliset haittavaikutukset eivät todennäköisesti vaikuta ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita.

Nucala sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Nucalaa käytetään

Nucala annetaan pistoksena ihon alle.

Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, voitko itse tai voiko sinusta huolehtiva henkilö pistää Nucala-annoksen. Jos se on mahdollista, he opastavat sinulle tai sinusta huolehtivalle henkilölle oikean tavan käyttää Nucalaa.

Lääkärin, sairaanhoitajan tai koulutetun potilaasta huolehtivan henkilön tulee antaa Nucala 6–11-vuotiaille lapsille.

Vaikea eosinofiilinen astma

Aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten **suositeltu annos** on 100 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Aikuisten **suositeltu annos** on 100 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten **suositeltu annos** on 300 mg. Se annetaan kolmena pistoksena neljän viikon välein.

6–11-vuotiaat lapset

Lapset, joiden paino on vähintään 40 kg:

Suositeltu annos on 200 mg. Se annetaan kahtena pistoksena neljän viikon välein.

Lapset, joiden paino on alle 40 kg:

Suositeltu annos on 100 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Pistoskohtien väliin on jäätävä vähintään 5 cm.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Aikuisten **suositeltu annos** on 300 mg. Se annetaan kolmena pistoksena neljän viikon välein.

Pistoskohtien väliin on jäätävä vähintään 5 cm.

Esitetytyn kynän käyttöohjeet ovat tämän pakkausselosteen toisella puolella.

Jos käytät enemmän Nucalaa kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että olet pistänyt liian suuren Nucala-annoksen, **ota yhteyttä lääkäriin** neuvojen saamiseksi.

Jos Nucala-annos jää väliin

Sinun tai sinusta huolehtivan henkilön pitää pistää seuraava Nucala-annos niin pian kuin muistat. Jos et huomaa unohtunutta annosta ennen kuin on seuraavan annoksen aika, pistä seuraava annos kuten olit suunnitellut. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Nucala-hoidon lopettaminen

Älä lopeta Nucala-pistoksia, paitsi jos lääkäri kehottaa sinua tekemään niin. Nucala-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi johtaa siihen, että oireet ja kohtaukset alkavat uudelleen lisääntyä.

Jos oireesi pahenevat Nucala-hoidon aikana

➔ **Ota yhteyttä lääkäriin.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Nucalan aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta myös vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä.

Allergiset reaktiot

Jotkut voivat saada allergisia reaktioita tai niiden kaltaisia reaktioita. Nämä reaktiot voivat olla yleisiä (niitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**). Ne ilmaantuvat yleensä muutamien

minuuttien tai tuntien kuluessa pistoksesta, mutta toisinaan oireet voivat alkaa vasta useiden päivien kuluttua.

Oireita voivat olla:

- puristava tunne rintakehässä, yskä, hengitysvaikeudet
- pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (joka johtuu verenpaineen laskusta)
- silmäluomien, kasvojen, huulien, kielen tai suun turpoaminen
- nokkosihottuma
- ihottuma

➔ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos epäilet, että olet tai lapsesi on voinut saada tällaisen reaktion.

Jos epäilet, että jokin pistos tai lääke on joskus aiheuttanut sinulle tämäntyyppisen reaktion:

➔ **Kerro siitä lääkärille** ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Nucalaa

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset:

Voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä:

- päänsärky.

Yleiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:

- hengitystieinfektion oireet – jotka voivat olla yskä ja kuume (korkea lämpötila)
- virtsatieinfektio (verta virtsassa, kipu virtsatessa ja tihentynyt virtsaamistarve, kuume, alaselkäkipu)
- ylävatsakipu (vatsakipu tai epämiellyttävä tunne ylävatsassa)
- kuume (korkea lämpötila)
- ekseema (kutiavat ja punoittavat ihottumaläiskät)
- pistoskohdan reaktio (kipu, punoitus, turvotus, kutina ja kirvelyn tunne ihoalueella, johon pistos annettiin)
- selkäkipu
- nivelkipu
- nielutulehdus (kurkkukipu)
- nenän tukkoisuus.

Melko harvinaiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta:

- vyöruusu.

Harvinaiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:

- vakavia allergisia reaktioita (anafylaksi).

➔ **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nucalan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Nucalaa etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Nucala esitetytyn kynän voi ottaa jääkaapista ja pitää avaamattomassa kotelossa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) enintään 7 vuorokauden ajan, kunhan se säilytetään suojassa valolta. Jos sitä on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 7 vuorokauden ajan, se on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nucala sisältää

Vaikuttava aine on mepolitsumabi.

Yksi 1 ml:n esitetytyn kynä sisältää 100 mg mepolitsumabia.

Muut aineet ovat sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nucala on 1 ml:n kirkas tai opalisoiva ja väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea liuos kertakäyttöisessä esitetytyn kynässä.

Nucala on saatavana yhden esitetytyn kynän pakkauksessa tai kerrannaispakkauksessa, jossa on kolme tai yhdeksän esitettyä kynää.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
bcsfia@berlin-chemie.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Esitäytetyn kynän vaiheittaiset käyttöohjeet

Pistä lääke neljän viikon välein.

Noudata näitä ohjeita esitäytetyn kynän käytöstä. Jos et noudata ohjeita, esitäytetty kynä ei välttämättä toimi oikein. Sinun on myös saatava esitäytetyn kynän käytössä opastusta. Nucala esitäytetty kynä on tarkoitettu käytettäväksi **vain ihon alle**.

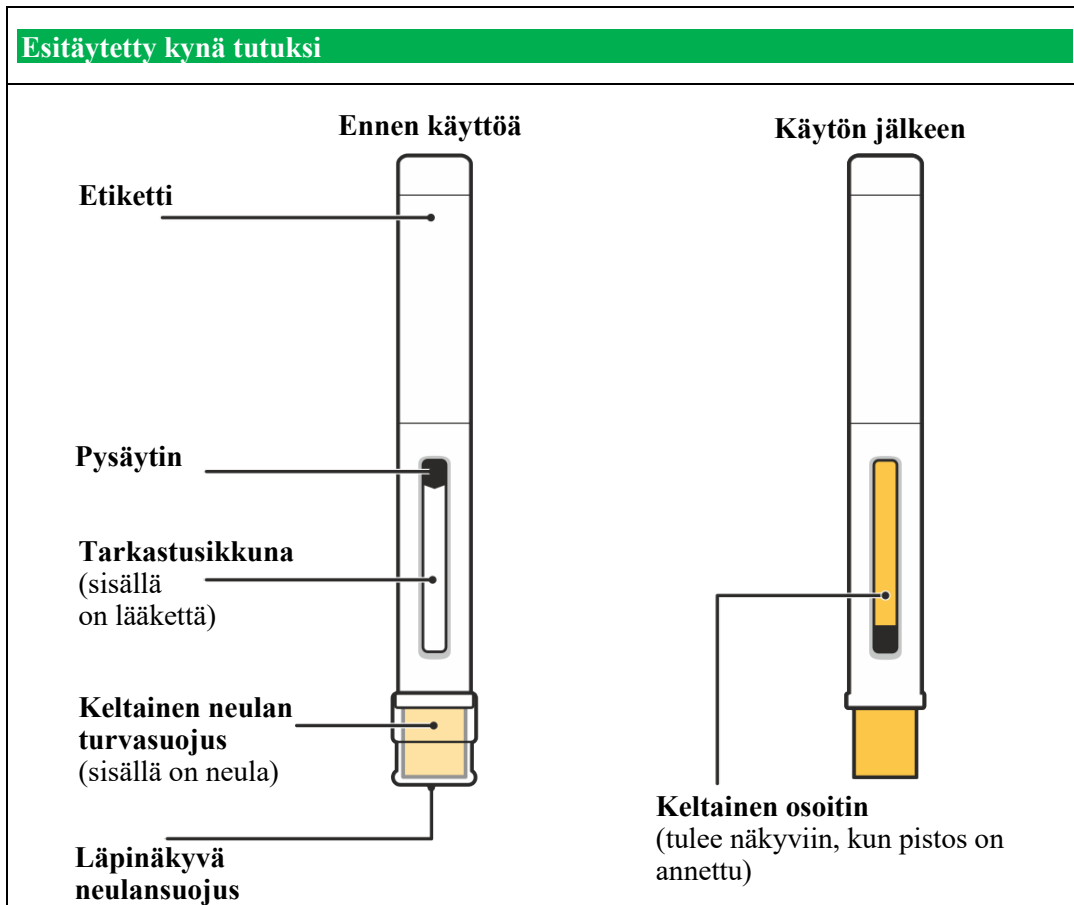
Nucalan säilyttäminen

- Säilytä jääkaapissa ennen käyttöä.
- Ei saa jäätyä.
- Säilytä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Esitäytetty kynä voidaan tarvittaessa pitää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) korkeintaan 7 vuorokauden ajan. Jos kynää on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 7 vuorokauden ajan, se on hävitettävä turvallisesti.
- Säilytä alle 30 °C.

Ennen Nucalan käyttöä

Esitäytettyä kynää käytetään vain kerran, minkä jälkeen se hävitetään.

- **Älä** anna kenenkään muun käyttää Nucala esitäytettyä kynääsi.
- **Älä** ravista kynää.
- **Älä** käytä kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle.
- **Älä** käytä kynää, jos se näyttää vaurioituneen.
- **Älä** poista neulansuojusta ennen kuin olet antamassa pistosta.



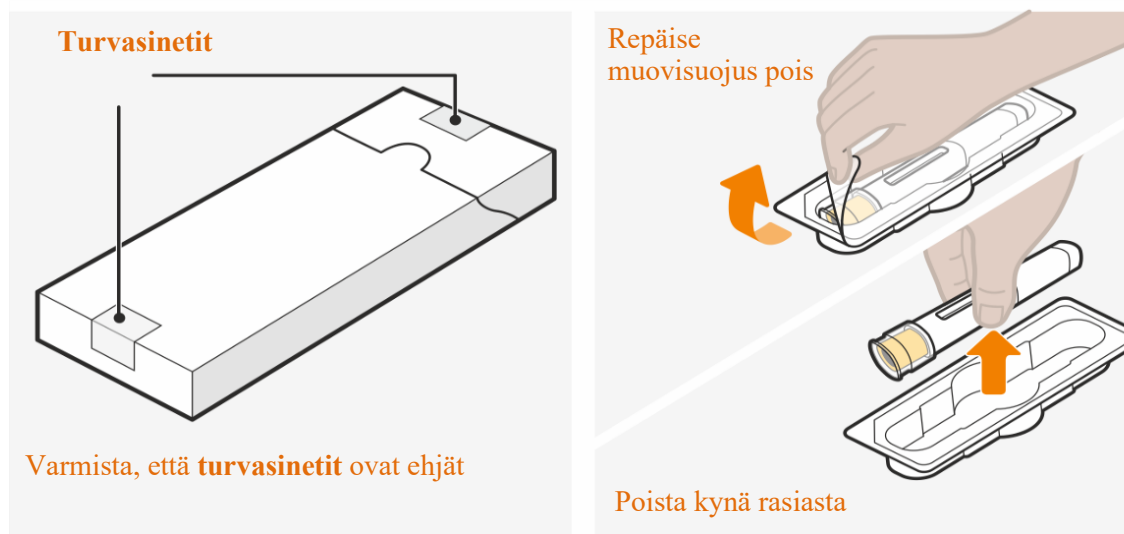
Valmistelu

1. Valmistele tarvikkeet

Valitse mukava, hyvin valaistu, puhtas alusta. Varmista, että seuraavat tarvikkeet ovat ulottuvillasi:

- Nucala esitäytetty kynä
- Desinfioiva puhdistuslappu (ei pakkauksessa)
- Sideharsotaitos tai vanutuppo (ei pakkauksessa)

2. Poista esitäytetty kynä pakkauksesta

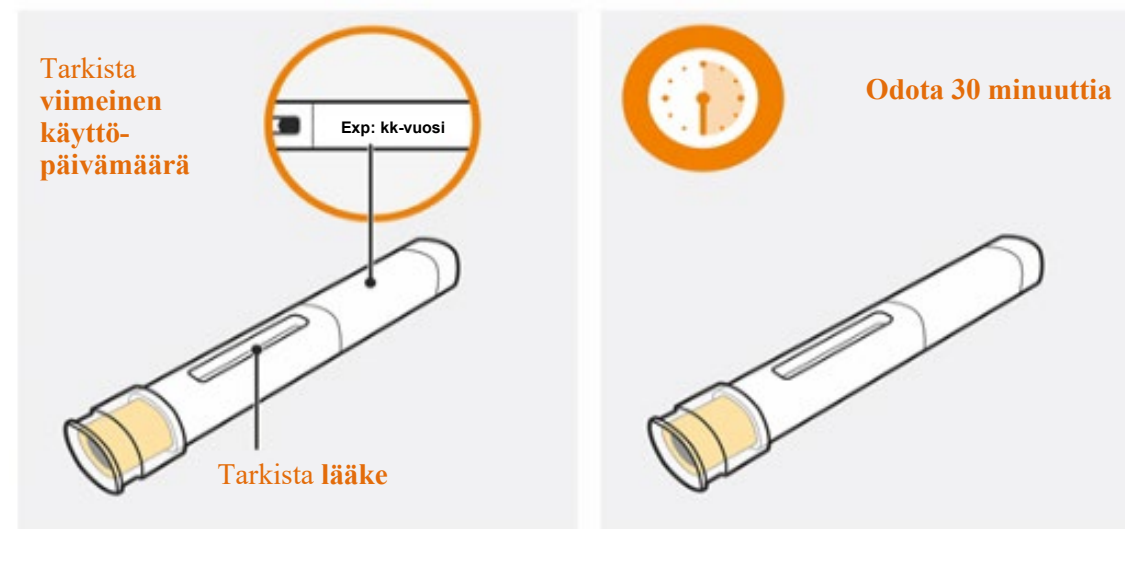


- Ota pakkaus jääkaapista. Varmista, että turvasinetit ovat ehjät.
- Poista rasia pakkauksesta.
- Repäise rasian suojakalvo pois.
- Tartu kynän keskiosaan ja poista kynä varovasti rasiasta.
- Aseta kynä huoneenlämmössä puhtaalle, tasaiselle alustalle suojaan suoralta auringonvalolta. Ei lasten ulottuville.

Älä käytä kynää, jos pakkauksen turvasinetti on vaurioitunut.

Älä poista neulansuojusta vielä tässä vaiheessa.

3. Tarkista kynä ja odota 30 minuuttia ennen sen käyttöä



- Tarkista kynän etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Varmista tarkastusikkunasta, että neste on kirkasta (ei sameaa eikä sisällä hiukkasia) ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa.
- Lääkkeessä voi näkyä ilmakupla tai useita ilmakuplia. Tämä on normaalia.
- Odota 30 minuutin ajan (ja enintään 8 tunnin ajan) ennen käyttöä.

Älä käytä valmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

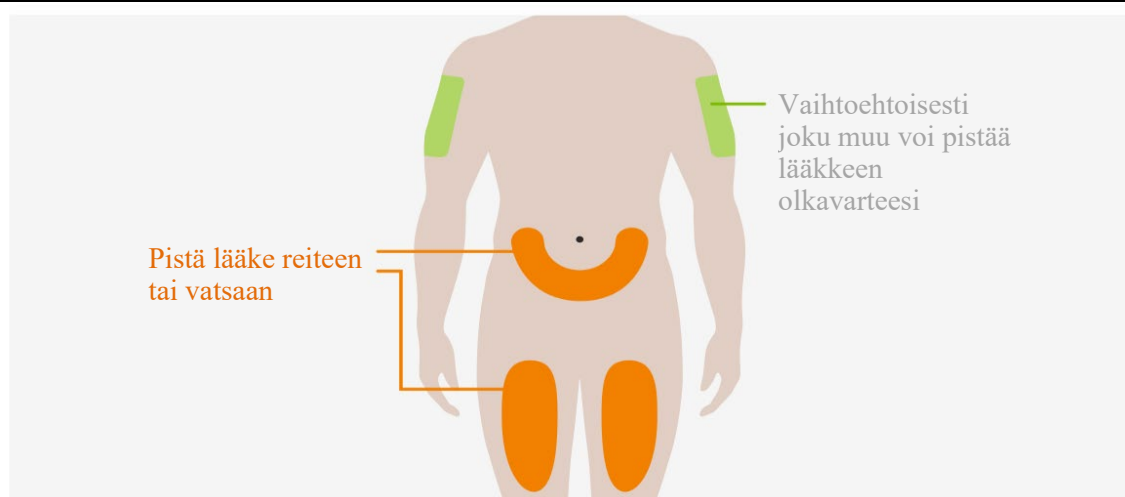
Älä lämmitä kynää mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä äläkä suorassa auringonvalossa.

Älä pistä lääkettä, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiukkasia.

Älä käytä kynää, joka on ollut poissa kotelosta yli 8 tunnin ajan.

Älä poista neulansuojusta vielä tässä vaiheessa.

4. Valitse pistoskohta



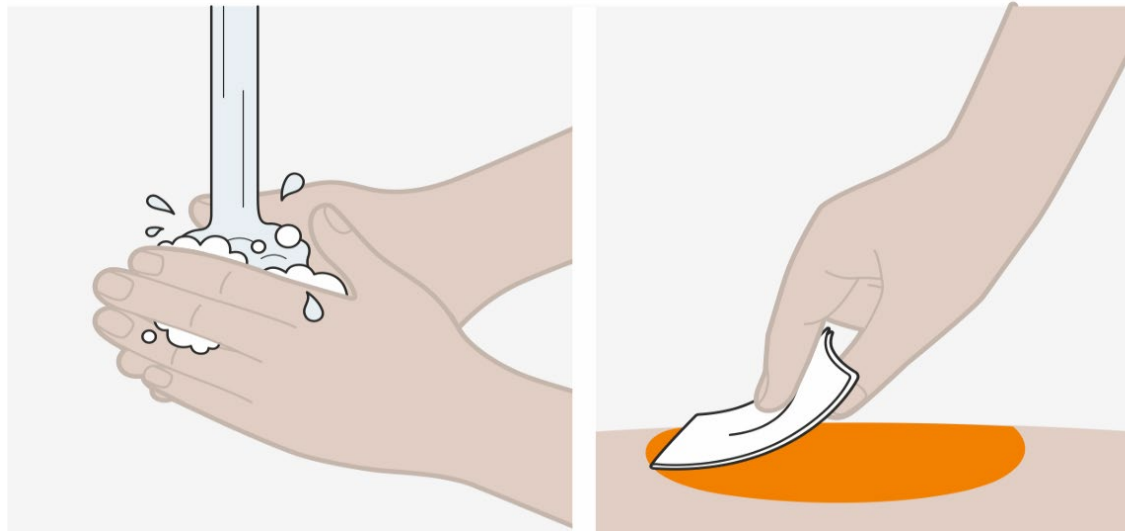
- Voit pistää Nucalan reiteen tai vatsaan.
- Jos joku muu pistää lääkkeen, sen voi pistää myös olkavarteen.

- Jos annos vaatii useamman kuin yhden pistoksen, pistoskohtien väliin on jätävä vähintään 5 cm.

Älä pistä kohtiin, joissa iho on mustelmilla, arka, punoittava tai kova.

Älä pistä alle 5 cm päähän navasta.

5. Puhdista pistoskohta



- Pese kädet vedellä ja saippualla.
 - Puhdista pistoskohta desinfioivalla puhdistuslapulla ja anna ihon kuivua.
- Älä** koske pistoskohtaan enää uudelleen ennen pistoksen päättymistä.

Pistäminen

6. Poista läpinäkyvä neulansuojus



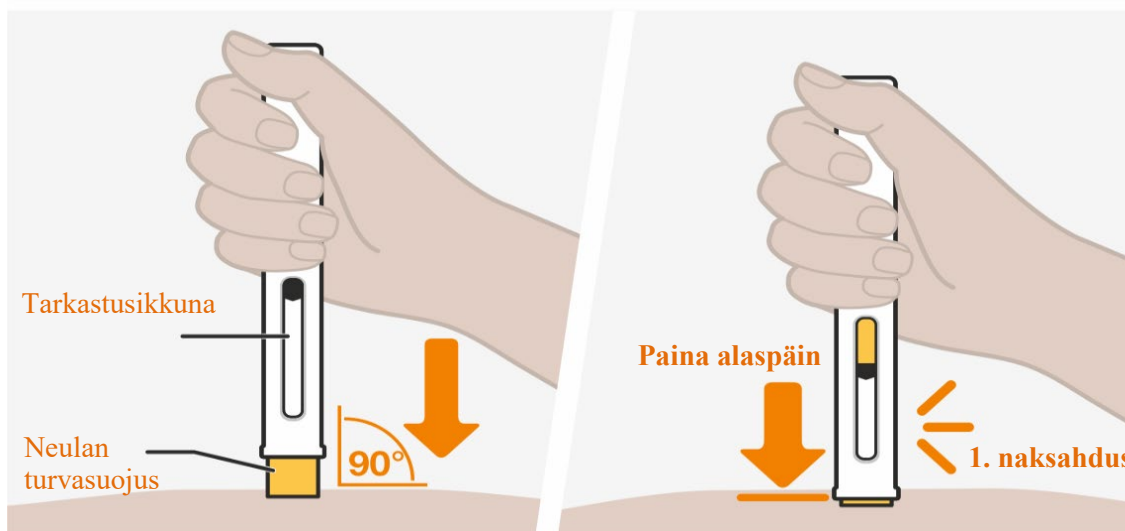
- Irrota läpinäkyvä neulansuojus vetämällä sitä tukevalla otteella kynästä pois päin.
- Älä huolestu, jos neulan kärjessä näkyy nestepisara. Se on normaalia.

- Pistä lääke heti neulansuojuksen poistamisen jälkeen, **enintään 5** minuutin sisällä.

Älä koske neulan keltaiseen turvasuojukseen sormin, sillä kynä saattaa aktivoitua liian varhain ja voi aiheuttaa pistotapaturman.

Älä aseta neulansuojusta enää takaisin kynän päälle, sillä tämä voi laukaista pistoksen annon.

7. Aloita pistoksen anto

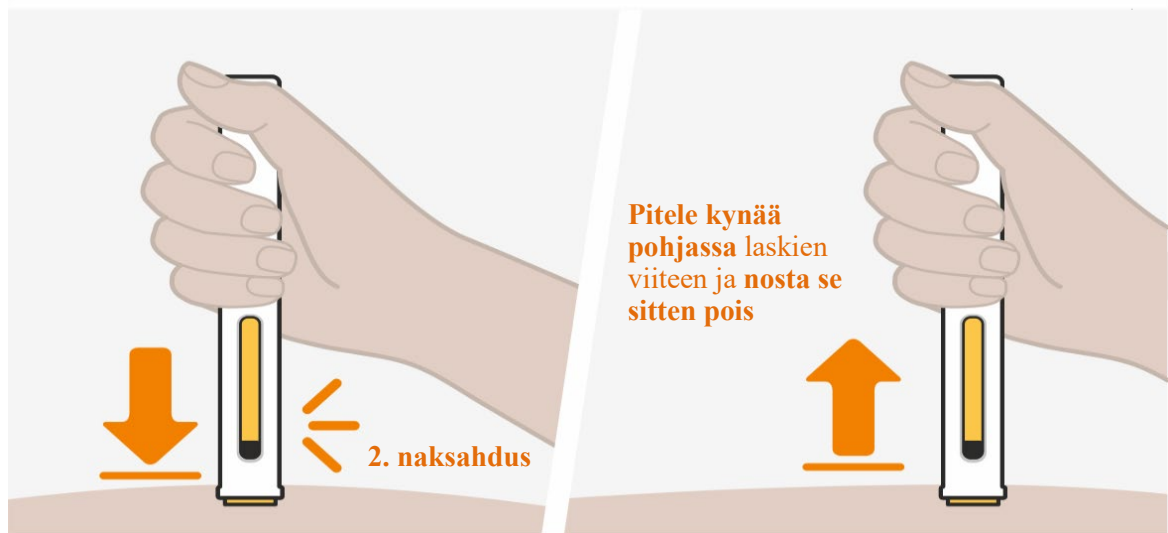


- Pitele kynää siten, että tarkastusikkuna on näkyvillä itseesi päin ja neulan keltainen turvasuojus on alaspäin.
- Aseta kynä kuvan osoittamalla tavalla suoraan pistoskohtaan siten, että neulan keltainen turvasuojus on tasaisesti ihon pintaa vasten.
- Aloita pistos painamalla kynä pohjaan asti ja pitele sitä pohjassa ihoa vasten. Neulan keltainen turvasuojus liukuu kynän sisään.
- Kun kuulet ensimmäisen naksahduksen, pistoksen anto on alkanut.
- Keltainen osoitin liikkuu tarkastusikkunassa alaspäin annoksen annoksen aikana.

Älä nosta kynää tässä vaiheessa iholta, ettei osa lääkeannoksesta jää antamatta. Pistoksen anto voi viedä 15 sekuntia.

Älä käytä kynää, jos neulan keltainen turvasuojus ei liu'u ylös aiemmin kuvatulla tavalla. Hävitä kynä (ks. vaihe 9) ja aloita alusta uudella kynällä.

8. Viimeistele pistos pitämällä kynää paikoillaan



- Pitele kynää pohjassa, kunnes kuulet toisen naksahduksen ja pysäytin ja keltainen osoitin ovat pysähtyneet ja täyttävät tarkastusikkunan.
- Pitele kynää vielä paikoillaan laskien viiteen. Nosta kynä sen jälkeen iholta.
- Jos **et** kuule toista naksahdusta:
 - Varmista, että keltainen osoitin täyttää tarkastusikkunan.
 - Jos et ole varma, onko pistos annettu kokonaan, pitele kynää pohjassa vielä toiset 15 sekuntia.

Älä nosta kynää pois ennen kuin olet varma, että pistos on annettu kokonaan.

- Pistoskohdassa saattaa näkyä hiukan verta. Tämä on normaalia. Paina pistoskohtaa tarvittaessa vanutupolla tai sideharsotaitoksella hetken verran.

Älä hiero pistoskohtaa.

Valmisteen hävittäminen

9. Hävitä käytetty kynä

- Hävitä käytetty kynä ja neulansuojus paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kysy tarvittaessa neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **Pidä käytetyt kynät ja neulansuojukset poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.**

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nucala 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku mepolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nucala on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nucalaa
3. Miten Nucalaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nucalan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Vaiheittaiset käyttöohjeet

1. Mitä Nucala on ja mihin sitä käytetään

Nucalan vaikuttava aine on **mepolitsumabi**. Se on *monoklonaalinen vasta-aine* eli tietyn tyyppinen proteiini, joka tunnistaa määrätyn kohdeaineen elimistössä. Sitä käytetään aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten **vaikean astman** ja **EGPA:n** (eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti) hoitoon. Sitä käytetään myös aikuisten **CRSwNP:n** (krooninen polypoottinen rinosinuiitti) ja **HES:n** (hypereosinofiilinen oireyhtymä) hoitoon.

Nucalan vaikuttava aine, mepolitsumabi, estää *interleukiini-5*-proteiinin toimintaa. Kun tämän proteiinin toiminta estyy, eosinofiilien tuotanto luuytimessä vähenee, ja tämä vähentää myös eosinofiilien määrää veressä ja keuhkoissa.

Vaikea eosinofiilinen astma

Joillakin vaikeaa astmaa sairastavilla on veressään ja keuhkoissaan liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Tällaista astmaa kutsutaan *eosinofiiliseksi astmaksi*, ja Nucala on tarkoitettu juuri tämän astmatyyppin hoitoon.

Nucala voi vähentää astmakohtausten määrää, jos nykyiset astmalääkkeesi tai lapsesi nykyiset astmalääkkeet, esimerkiksi inhaloitavien (sisäänhengitettävien) lääkkeiden suuret annokset, eivät pysty pitämään astmaoireita hyvin hallinnassa.

Jos käytät *suun kautta otettavia kortikosteroideja*, Nucala voi auttaa vähentämään myös päivittäistä kortisoniannosta, joka pitää astmaoireet hallinnassa.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP) on tila, jossa veressä ja nenän ja sivuonteloiden limakalvoilla on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Tämä voi aiheuttaa oireita, kuten nenän tukkoisuutta, hajuaiistin häviämistä ja pehmeiden, hyttelömäisten polyyppien muodostumista nenään.

Nucala vähentää veren eosinofiilimäärää ja voi pienentää polyyppien kokoa. Se lievittää nenän tukkoisuutta ja vähentää nenäpolyyppien leikkaustarvetta.

Nucala voi myös vähentää oireiden hallintaan käytettävien, *suun kautta otettavien kortikosteroidien* tarvetta.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

EGPA on tila, jossa veressä ja kudoksissa on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja) ja potilaalla on *vaskuliitti* (verisuonitulehdus). Tämä tarkoittaa, että verisuonissa on tulehdus. EGPA vaikuttaa etenkin keuhkoihin ja sivuonteloihin mutta usein myös muihin elimiin, kuten ihoon, sydämeen ja munuaisiin.

Nucala voi hallita ja viivästyttää EGPA:n pahenemisvaiheiden oireita. Tämä lääke voi myös auttaa pienentämään päivittäistä *suun kautta otettavaa kortikosteroidiannosta*, joka pitää oireet hallinnassa.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) on tila, jossa veressä on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Nämä solut voivat vaurioittaa elimiä, etenkin sydäntä, keuhkoja, hermoja ja ihoa.

Nucala lievittää oireita ja ehkäisee pahenemisvaiheita. Jos käytät lääkkeitä, joita usein kutsutaan *suun kautta otettaviksi kortikosteroideiksi*, Nucala voi myös auttaa pienentämään päivittäistä kortisoniannosta, joka pitää HES:n oireet/pahenemisvaiheet hallinnassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nucalaa

Älä käytä Nucalaa:

- jos olet **allerginen** mepolitsumabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
➔ **Tarkista asia lääkäriltä**, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Nucalaa.

Astman paheneminen

Joillekin potilaille kehittyä astmaan liittyviä haittavaikutuksia tai heidän astmansa saattaa vaikeutua Nucala-hoidon aikana.

- ➔ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle**, elleivät astmaoireesi lieyty tai jos ne pahenevat, kun olet aloittanut Nucala-hoidon.

Allergiset reaktiot ja pistoskohdan reaktiot

Tämäntyyppiset lääkkeet (*monoklonaaliset vasta-aineet*) voivat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, kun niitä annetaan pistoksina (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Jos epäilet, että jokin pistos tai lääke on joskus aiheuttanut sinulle tämän tyyppisen reaktion:

- ➔ **Kerro siitä lääkärille** ennen kuin sinulle annetaan Nucalaa.

Loistartunnat

Nucala saattaa heikentää vastustuskykyäsi loisinfektioita vastaan. Jos sinulla on jokin loistartunta, se on hoidettava ennen Nucala-hoidon aloittamista. Jos oleskelet alueella, missä tällaiset tartunnat ovat yleisiä, tai jos matkustat tällaiselle alueelle:

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea sinua.

Lapset ja nuoret

Vaikea eosinofiilinen astma

Esitetyä ruiskua ei ole tarkoitettu vaikean eosinofiilisen astman hoitoon **alle 12-vuotiaille lapsille**.

Ota yhteyttä lääkäriin 6–11-vuotiaiden lasten hoidosta. Lääkäri määrää suositellun annoksen Nucalaa, jonka sairaanhoitaja tai lääkäri antaa.

Krooninen polypottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu CRSwNP:n hoitoon **alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille**.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu EGPA:n hoitoon **alle 6-vuotiaille lapsille**.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu HES:n hoitoon **alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille**.

Muut lääkevalmisteet ja Nucala

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Muut astma-, CRSwNP-, EGPA- tai HES-lääkkeet

- ✗ **Älä lopeta äkillisesti** astma-, CRSwNP-, EGPA- tai HES-lääkkeidesi käyttöä, kun Nucala-hoito aloitetaan. Näiden lääkkeiden (varsinkin niitä, joita kutsutaan *suun kautta otettaviksi kortikosteroideiksi*) käyttö on lopetettava vähitellen lääkärin valvonnassa ja riippuen siitä, kuinka hyvin Nucala-hoito tehoaa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Nucalan sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon. **Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa** ennen kuin sinulle aletaan antaa Nucalaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Nucalan mahdolliset haittavaikutukset eivät todennäköisesti vaikuta ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita.

Nucala sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Nucalaa käytetään

Nucala annetaan pistoksena ihon alle.

Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, voitko itse tai voiko sinusta huolehtiva henkilö pistää Nucala-annoksen. Jos se on mahdollista, he opastavat sinulle tai sinusta huolehtivalle henkilölle oikean tavan käyttää Nucalaa.

Lääkärin, sairaanhoitajan tai koulutetun potilaasta huolehtivan henkilön tulee antaa Nucala 6–11-vuotiaille lapsille.

Vaikea eosinofiilinen astma

Aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten **suositeltu annos** on 100 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Aikuisten **suositeltu annos** on 100 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten **suositeltu annos** on 300 mg. Se annetaan kolmena pistoksena neljän viikon välein.

6–11-vuotiaat lapset

Lapset, joiden paino on vähintään 40 kg:

Suosittelut annos on 200 mg. Se annetaan kahtena pistoksena neljän viikon välein.

Lapset, joiden paino on alle 40 kg:

Suosittelut annos on 100 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Pistoskohtien väliin on jäätävä vähintään 5 cm.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Aikuisten **suositeltu annos** on 300 mg. Se annetaan kolmena pistoksena neljän viikon välein.

Pistoskohtien väliin on jäätävä vähintään 5 cm.

Esitetyt ruiskun käyttöohjeet ovat tämän pakkausselosteen toisella puolella.

Jos käytät enemmän Nucalaa kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että olet pistänyt liian suuren Nucala-annoksen, **ota yhteyttä lääkäriin** neuvojen saamiseksi.

Jos Nucala-annos jää väliin

Sinun tai sinusta huolehtivan henkilön pitää pistää seuraava Nucala-annos niin pian kuin muistat. Jos et huomaa unohtunutta annosta ennen kuin on seuraavan annoksen aika, pistä seuraava annos kuten olit suunnitellut. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Nucala-hoidon lopettaminen

Älä lopeta Nucala-pistoksia, paitsi jos lääkäri kehottaa sinua tekemään niin. Nucala-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi johtaa siihen, että oireet ja kohtaukset alkavat uudelleen lisääntyä.

Jos oireesi pahenevat Nucala-hoidon aikana

➔ **Ota yhteyttä lääkäriin.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Nucalan aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta myös vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä.

Allergiset reaktiot

Jotkut voivat saada allergisia reaktioita tai niiden kaltaisia reaktioita. Nämä reaktiot voivat olla yleisiä (niitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**). Ne ilmaantuvat yleensä muutamien

minuuttien tai tuntien kuluessa pistoksesta, mutta toisinaan oireet voivat alkaa vasta useiden päivien kuluttua.

Oireita voivat olla:

- puristava tunne rintakehässä, yskä, hengitysvaikeudet
- pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (joka johtuu verenpaineen laskusta)
- silmäluomien, kasvojen, huulien, kielen tai suun turpoaminen
- nokkosihottuma
- ihottuma

➔ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos epäilet, että olet tai lapsesi on voinut saada tällaisen reaktion.

Jos epäilet, että jokin pistos tai lääke on joskus aiheuttanut sinulle tämäntyyppisen reaktion:

➔ **Kerro siitä lääkärille** ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Nucalaa

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset:

Voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä:

- päänsärky.

Yleiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:

- hengitystieinfektion oireet – jotka voivat olla yskä ja kuume (korkea lämpötila)
- virtsatieinfektio (verta virtsassa, kipu virtsatessa ja tihentynyt virtsaamistarve, kuume, alaselkäkipu)
- ylävatsakipu (vatsakipu tai epämiellyttävä tunne ylävatsassa)
- kuume (korkea lämpötila)
- ekseema (kutiavat ja punoittavat ihottumaläiskät)
- pistoskohdan reaktio (kipu, punoitus, turvotus, kutina ja kirvelyn tunne ihoalueella, johon pistos annettiin)
- selkäkipu
- nivelkipu
- nielutulehdus (kurkkukipu)
- nenän tukkoisuus.

Melko harvinaiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta:

- vyöruusu.

Harvinaiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:

- vakavia allergisia reaktioita (anafylaksi).

➔ **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nucalan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Nucalaa etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Nucala esitäytetyn ruiskun voi ottaa jääkaapista ja pitää avaamattomassa kotelossa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) enintään 7 vuorokauden ajan, kunhan se säilytetään suojassa valolta. Jos sitä on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 7 vuorokauden ajan, se on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nucala sisältää

Vaikuttava aine on mepolitsumabi.

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 100 mg mepolitsumabia.

Muut aineet ovat sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nucala on 1 ml:n kirkas tai opalisoiva ja väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea liuos kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa.

Nucala on saatavana yhden esitäytetyn ruiskun pakkauksessa tai kerrannaispakkauksessa, jossa on kolme tai yhdeksän esitäytettyä ruiskua.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

bcsafia@berlin-chemie.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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.

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

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

Tel: + 39 (0)45 7741111

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

7. 100 mg:n esitäytetyn ruiskun vaiheittaiset käyttöohjeet

Pistä lääke neljän viikon välein.

Noudata näitä ohjeita esitäytetyn ruiskun käytöstä. Jos et noudata ohjeita, esitäytetty ruisku ei välttämättä toimi oikein. Sinun on myös saatava esitäytetyn ruiskun käytössä opastusta. Nucala esitäytetty ruisku on tarkoitettu käytettäväksi **vain ihon alle**.

Nucalan säilyttäminen

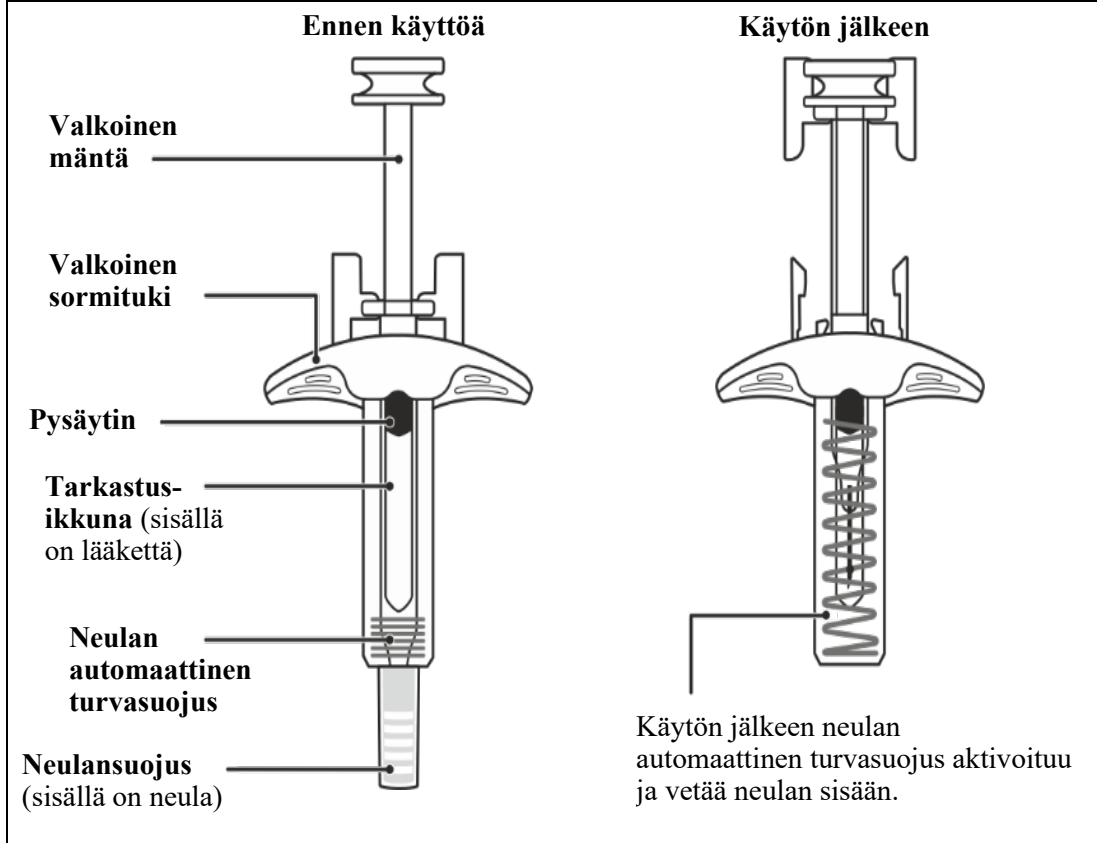
- Säilytä jääkaapissa ennen käyttöä.
- Ei saa jäätyä.
- Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Esitäytetty ruisku voidaan tarvittaessa pitää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) korkeintaan 7 vuorokauden ajan. Jos ruiskua on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 7 vuorokauden ajan, se on hävitettävä turvallisesti.
- Säilytä alle 30 °C.

Ennen Nucalan käyttöä

Esitäytettyä ruiskua käytetään vain kerran, minkä jälkeen se hävitetään.

- **Älä** anna kenenkään muun käyttää Nucala esitäytettyä ruiskuasi.
- **Älä** ravista ruiskua.
- **Älä** käytä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle.
- **Älä** käytä ruiskua, jos se näyttää vaurioituneen.
- **Älä** poista neulansuojusta ennen kuin olet antamassa pistosta.

Esitäytetty ruisku tutuksi



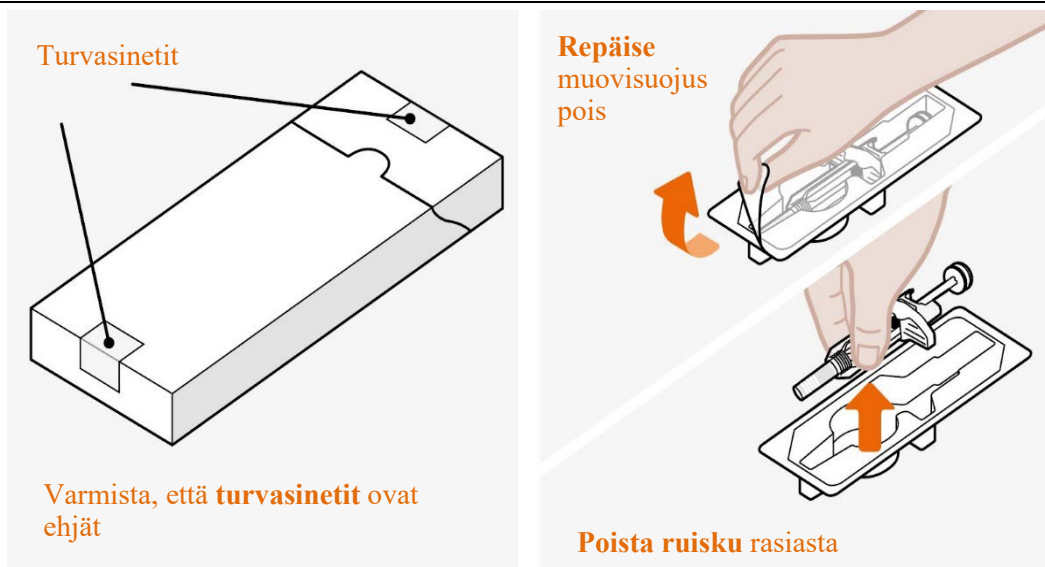
Valmistelu

1. Valmistele tarvikkeet

Valitse mukava, hyvin valaistu, puhdas alusta. Varmista, että seuraavat tarvikkeet ovat ulottuvillasi:

- Nucala esitäytetty ruisku
- Desinfioiva puhdistuslappu (ei pakkauksessa)
- Sideharsotaitos tai vanutuppo (ei pakkauksessa)

2. Poista esitäytetty ruisku pakkauksesta

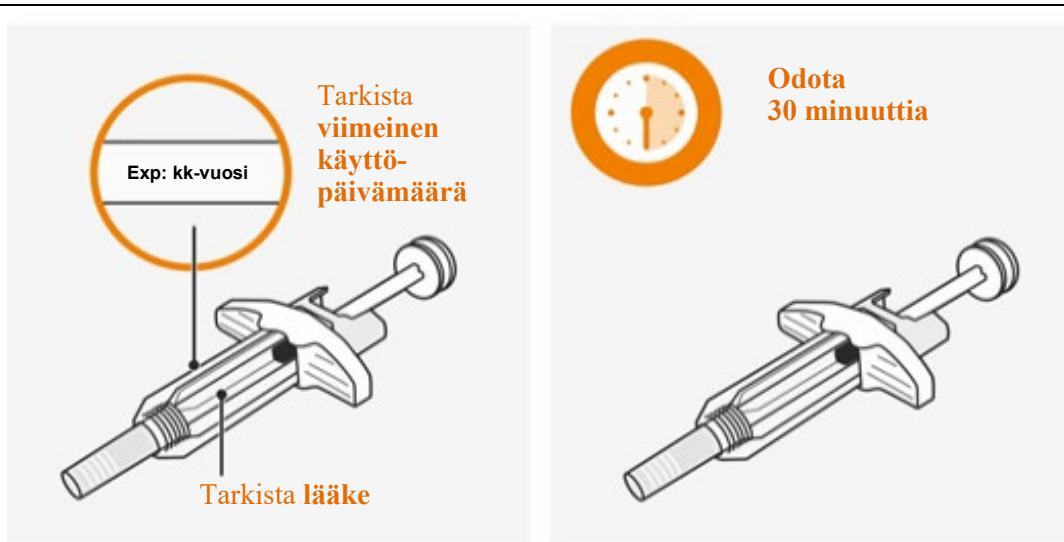


- Ota pakkaus jääkaapista. Varmista, että turvasinetit ovat ehjät.
- Poista rasia pakkauksesta.
- Repäise rasiän suojakalvo pois.
- Tartu ruiskun keskiosaan ja poista ruisku varovasti rasiasta.
- Aseta ruisku huoneenlämmössä puhtaalle, tasaiselle alustalle suojaan suoralta auringonvalolta. Ei lasten ulottuville.

Älä käytä ruiskua, jos pakkauksen turvasinetti on vaurioitunut.

Älä poista neulansuojusta vielä tässä vaiheessa.

3. Tarkista ruisku ja odota 30 minuuttia ennen sen käyttöä



- Tarkista ruiskun etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Varmista tarkastusikkunasta, että neste on kirkasta (ei sameaa eikä sisällä hiukkasia) ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa.

- Lääkkeessä voi näkyä ilmakupla tai useita ilmakuplia. Tämä on normaalia.
- Odota 30 minuutin ajan (ja enintään 8 tunnin ajan) ennen käyttöä.

Älä käytä valmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

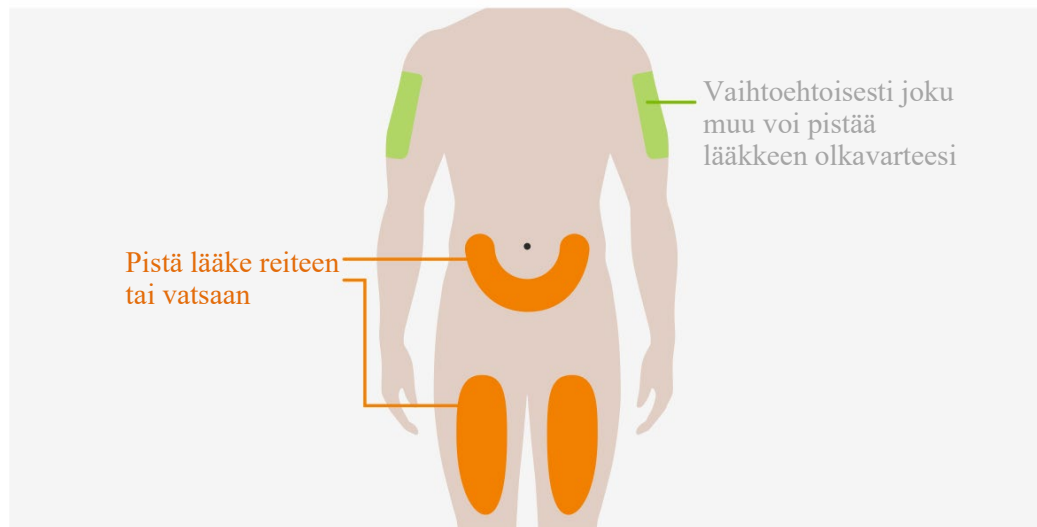
Älä lämmitä ruiskua mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä äläkä suorassa auringonvalossa.

Älä pistä lääkettä, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiukkasia.

Älä käytä ruiskua, joka on ollut poissa kotelosta yli 8 tunnin ajan.

Älä poista neulansuojusta vielä tässä vaiheessa.

4. Valitse pistoskohta

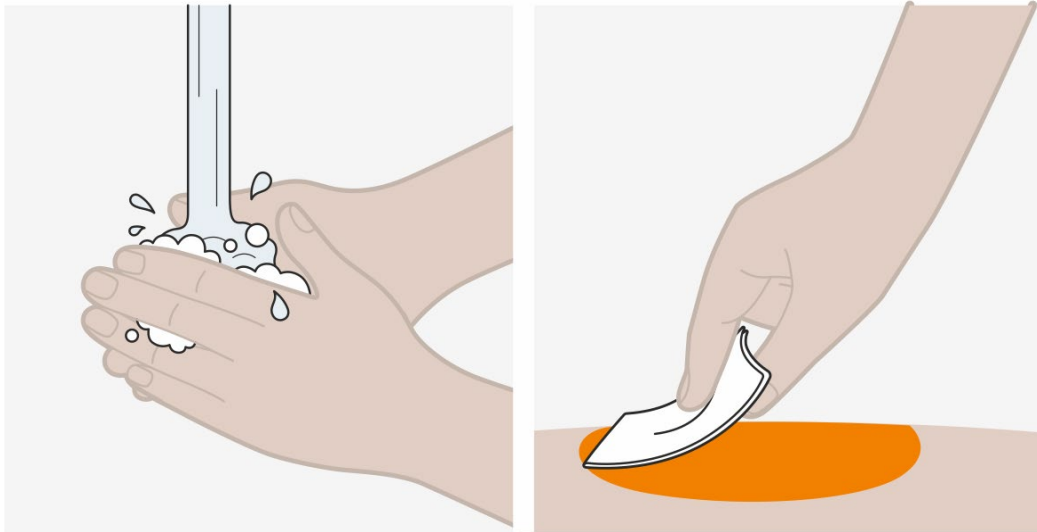


- Voit pistää Nucalan reiteen tai vatsaan.
- Jos joku muu pistää lääkkeen, sen voi pistää myös olkavarteen.
- Jos annos vaatii useamman kuin yhden pistoksen, pistoskohtien väliin on jätävä vähintään 5 cm.

Älä pistä kohtiin, joissa iho on mustelmilla, arka, punoittava tai kova.

Älä pistä alle 5 cm päähän navasta.

5. Puhdista pistoskohta



- Pese kädet vedellä ja saippualla.
 - Puhdista pistoskohta desinfioivalla puhdistuslapulla ja anna ihon kuivua.
- Älä** koske pistoskohtaan enää uudelleen ennen pistoksen päättymistä.

Pistäminen

6. Poista neulansuojus



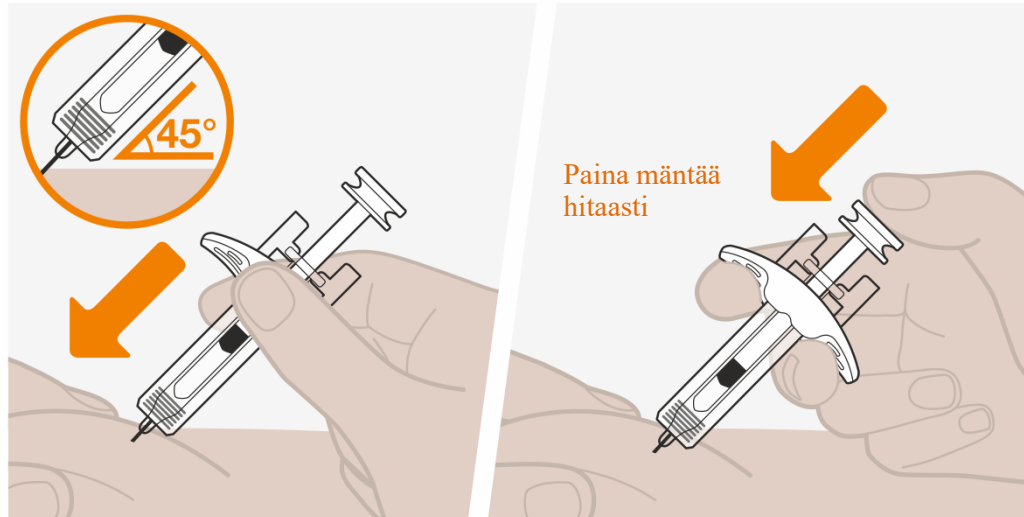
- Irrota neulansuojus vetämällä sitä tukevalla otteella ruiskusta pois päin (käsi on ojennettava kuvan osoittamalla tavalla etäänne neulan kärjestä). Neulansuojuksen poistaminen saattaa vaatia voimaa.
 - **Älä** huolestu, jos neulan kärjessä näkyy nestepisara. Se on normaalia.
 - Pistä lääke heti neulansuojuksen poistamisen jälkeen, **enintään** 5 minuutin sisällä.
- Älä** anna neulan koskea pintoihin.
- Älä** kosketa neulaa.

Älä kosketa vielä tässä vaiheessa mäntää, sillä nestettä saattaa työntyä vahingossa ulos, jolloin täysi annos jää saamatta.

Älä poista ruiskusta ilmakuplia.

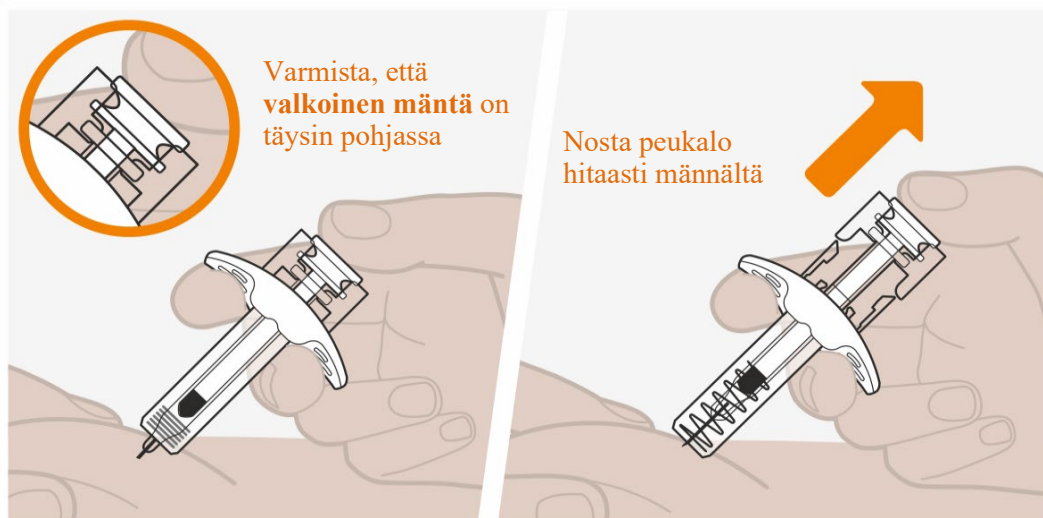
Älä pane neulansuojusta takaisin ruiskuun. Tämä voi aiheuttaa pistotapaturman.

7. Aloita pistoksen anto



- Purista pistoskohdan iho poimulle vapaalla kädellä. Pidä iho poimulla koko pistoksen ajan.
- Työnnä neula ihopoimuun kokonaan 45° kulmassa kuvan osoittamalla tavalla.
- Siirrä peukalo männälle ja kaksi sormea valkoiselle sormituelle kuvan osoittamalla tavalla.
- Paina mäntä hitaasti alas, jotta saat täyden annoksen.

8. Viimeistele pistoksen anto



- Varmista, että mäntä on täysin pohjassa. Tällöin pysäytin on ruiskun pohjalla ja kaikki liuos on pistetty.

- Nosta peukalo hitaasti männältä. Tällöin mäntä nousee ylös ja neula vetäytyy ruiskun sisään.
- Vapauta tämän jälkeen ihopoimu.
- Pistoskohdassa saattaa näkyä hiukan verta. Tämä on normaalia. Paina pistoskohtaa tarvittaessa vanutupolla tai sideharsotaitoksella hetken verran.
- **Älä** pane neulansuojusta takaisin ruiskuun.
- **Älä** hiero pistoskohtaa.

Valmisteen hävittäminen

9. Hävitä käytetty ruisku

- Hävitä käytetty ruisku ja neulansuojus paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kysy tarvittaessa neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **Pidä käytetyt ruiskut ja neulansuojukset poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.**

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nucala 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku mepolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty hoidossasi olevalle lapselle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin hoidossasi olevalla lapsella.
- Jos havaitset lapsella haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nucala on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nucalaa
3. Miten Nucalaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nucalan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Vaiheittaiset käyttöohjeet

1. Mitä Nucala on ja mihin sitä käytetään

Nucalan vaikuttava aine on **mepolitsumabi**. Se on *monoklonaalinen vasta-aine* eli tietyn tyyppinen proteiini, joka tunnistaa määrätyn kohdeaineen elimistössä. Sitä käytetään aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten **vaikean astman** hoitoon.

Joillakin vaikeaa astmaa sairastavilla on veressään ja keuhkoissaan liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Tällaista astmaa kutsutaan *eosinofiiliseksi astmaksi*, ja Nucala on tarkoitettu juuri tämän astmatyyppin hoitoon.

Nucala voi vähentää astmakohtausten määrää, jos lapsen nykyiset astmalääkkeet, esimerkiksi inhaloitavien (sisäänhengitettävien) lääkkeiden suuret annokset, eivät pysty pitämään astmaoireita hyvin hallinnassa.

Jos lapsi käyttää *suun kautta otettavia kortikosteroideja*, Nucala voi auttaa vähentämään myös päivittäistä kortisoniannosta, joka pitää astmaoireet hallinnassa.

Nucalan vaikuttava aine, mepolitsumabi, estää *interleukiini-5*-proteiinin toimintaa. Kun tämän proteiinin toiminta estyy, eosinofiilien tuotanto luuytimessä vähenee, ja tämä vähentää myös eosinofiilien määrää veressä ja keuhkoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nucalaa

Älä käytä Nucalaa:

- jos hoidossasi oleva lapsi on **allerginen** mepolitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
➔ **Tarkista asia lääkäriltä**, jos epäilet, että tämä koskee lasta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Nucalaa.

Astman paheneminen

Joillekin potilaille kehittyä astmaan liittyviä haittavaikutuksia tai heidän astmansa saattaa vaikeutua Nucala-hoidon aikana.

- ➔ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle**, elleivät lapsen astmaoireet lievity tai jos ne pahenevat Nucala-hoidon aloittamisen jälkeen.

Allergiset reaktiot ja pistoskohdan reaktiot

Tämäntyyppiset lääkkeet (*monoklonaaliset vasta-aineet*) voivat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, kun niitä annetaan pistoksina (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Jos jokin pistos tai lääke on joskus aiheuttanut lapselle tämäntyyppisen reaktion:

- ➔ **Kerro siitä lääkärille** ennen kuin annat Nucalaa.

Loistartunnat

Nucala saattaa heikentää lapsen vastustuskykyä loisinfektioita vastaan. Jos hänellä on jo jokin loistartunta, se on hoidettava ennen Nucala-hoidon aloittamista. Jos hän oleskelee alueella, missä tällaiset tartunnat ovat yleisiä, tai jos hän matkustaa tällaiselle alueelle:

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea lasta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu **alle 6-vuotiaille lapsille**.

Muut lääkevalmisteet ja Nucala

Kerro lääkärille, jos lapsi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

Muut astmalääkkeet

- ✗ **Älä lopeta äkillisesti** lapsen hoitavien astmalääkkeiden antamista, kun Nucala-hoito aloitetaan. Näiden lääkkeiden (varsinkin niitä, joita kutsutaan *suun kautta otettaviksi kortikosteroideiksi*) käyttö on lopetettava vähitellen lääkärin valvonnassa ja riippuen siitä, kuinka hyvin Nucala-hoito tehoaa.

Raskaus ja imetys

Potilaiden, jotka ovat raskaana, epäilevät olevansa raskaana tai suunnittelevat lapsen hankkimista, tulee **kysyä lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Nucalan sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon. **Potilaiden, jotka imettävät, tulee kysyä lääkäriltä neuvoa** ennen Nucala-valmisteen käyttämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Nucalan mahdolliset haittavaikutukset eivät todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

Nucala sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 40 mg annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Nucalaa käytetään

Nucala annetaan pistoksena ihon alle.

Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, voitko itse pistää Nucala-annoksen hoidossasi olevalle lapselle. Jos se on mahdollista, he opastavat sinulle oikean tavan käyttää Nucalaa.

Suosittelut annos 6–11-vuotiaille lapsille on 40 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Esitetyt ruiskun käyttöohjeet ovat tämän pakkausselosteen toisella puolella.

Jos käytät enemmän Nucalaa kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että olet pistänyt liian suuren Nucala-annoksen, **ota yhteyttä lääkäriin** neuvojen saamiseksi.

Jos Nucala-annos jää väliin

Sinun pitää pistää seuraava Nucala-annos niin pian kuin muistat. Jos et huomaa unohtunutta annosta ennen kuin on seuraavan annoksen aika, pistä seuraava annos kuten olit suunnitellut. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Nucala-hoidon lopettaminen

Älä lopeta Nucala-pistoksia, paitsi jos lääkäri kehottaa sinua tekemään niin. Nucala-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi johtaa siihen, että lapsen astmaoireet ja kohtaukset alkavat uudelleen lisääntyä.

Jos lapsen astmaoireet pahenevat Nucala-hoidon aikana:

➔ Ota yhteyttä lääkäriin

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Nucalan aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta myös vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä.

Allergiset reaktiot

Jotkut voivat saada allergisia reaktioita tai niiden kaltaisia reaktioita. Nämä reaktiot voivat olla yleisiä (niitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**). Ne ilmaantuvat yleensä muutamien minuuttien tai tuntien kuluessa pistoksesta, mutta toisinaan oireet voivat alkaa vasta useiden päivien kuluttua.

Oireita voivat olla:

- puristava tunne rintakehässä, yskä, hengitysvaikeudet
- pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (joka johtuu verenpaineen laskusta)
- silmäluomien, kasvojen, huulien, kielen tai suun turpoaminen
- nokkosihottuma
- ihottuma

➔ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos epäilet, että lapsi on voinut saada tällaisen reaktion.

Jos epäilet, että jokin pistos tai lääke on joskus aiheuttanut lapselle tämäntyyppisen reaktion:

➔ **Kerro siitä lääkärille** ennen kuin lapselle annetaan Nucalaa

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset:

Voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä:

- päänsärky.

Yleiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:

- hengitystieinfektion oireet – jotka voivat olla yskä ja kuume (korkea lämpötila)

- virtsatieinfektio (verta virtsassa, kipu virtsatessa ja tihentynyt virtsaamistarve, kuume, alaselkäkipu)
- ylävatsakipu (vatsakipu tai epämiellyttävä tunne ylävatsassa)
- kuume (korkea lämpötila)
- ekseema (kutiavat ja punoittavat ihottumaläiskät)
- pistoskohdan reaktio (kipu, punoitus, turvotus, kutina ja kirvelyn tunne ihoalueella, johon pistos annettiin)
- selkäkipu
- nivelkipu
- nielutulehdus (kurkkukipu)
- nenän tukkoisuus.

Melko harvinaiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta:

- vyöruusu.

Harvinaiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:

- vakavia allergisia reaktioita (anafylaksi).

➔ **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos lapselle ilmaantuu tällaisia oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nucalan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Nucalaa etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Nucala esitetytyn ruiskun voi ottaa jääkaapista ja pitää avaamattomassa kotelossa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) enintään 7 vuorokauden ajan, kunhan se säilytetään suojassa valolta. Jos sitä on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 7 vuorokauden ajan, se on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nucala sisältää

Vaikuttava aine on mepolitsumabi.

Yksi 0,4 ml:n esitetytyn ruisku sisältää 40 mg mepolitsumabia.

Muut aineet ovat sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nucala on 0,4 ml:n kirkas tai opalisoiva ja väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea liuos kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa.

Nucala on saatavana yhden esitäytetyn ruiskun pakkauksessa tai kerrannaispakkauksessa, jossa on kolme esitäytettyä ruiskua.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
bcs Sofia@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

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
lv@berlin-chemie.com

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
customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

7. 40 mg:n esitäytetyn ruiskun vaiheittaiset käyttöohjeet

Pistä lääke neljän viikon välein.

Noudata näitä ohjeita esitäytetyn ruiskun käytöstä. Jos et noudata ohjeita, esitäytetty ruisku ei välttämättä toimi oikein. Sinun on myös saatava esitäytetyn ruiskun käytössä opastusta. Nucala esitäytetty ruisku on tarkoitettu käytettäväksi **vain ihon alle**.

Nucalan säilyttäminen

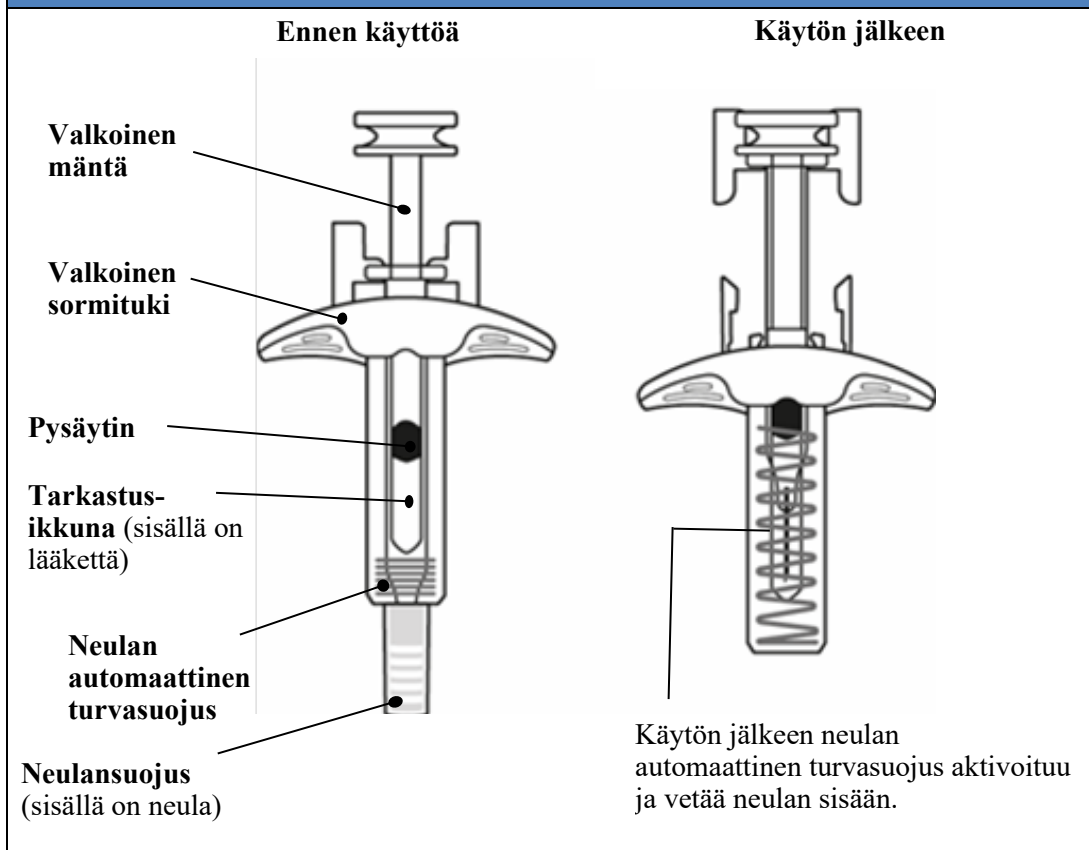
- Säilytä jääkaapissa ennen käyttöä.
- Ei saa jäätyä.
- Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Esitäytetty ruisku voidaan tarvittaessa pitää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) korkeintaan 7 vuorokauden ajan. Jos ruiskua on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 7 vuorokauden ajan, se on hävitettävä turvallisesti.
- Säilytä alle 30 °C.

Ennen Nucalan käyttöä

Esitäytettyä ruiskua käytetään vain kerran, minkä jälkeen se hävitetään.

- **Älä** anna kenenkään muun käyttää Nucala esitäytettyä ruiskua.
- **Älä** ravista ruiskua.
- **Älä** käytä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle.
- **Älä** käytä ruiskua, jos se näyttää vaurioituneen.
- **Älä** poista neulansuojusta ennen kuin olet antamassa pistosta.

Esitäytetty ruisku tutuksi



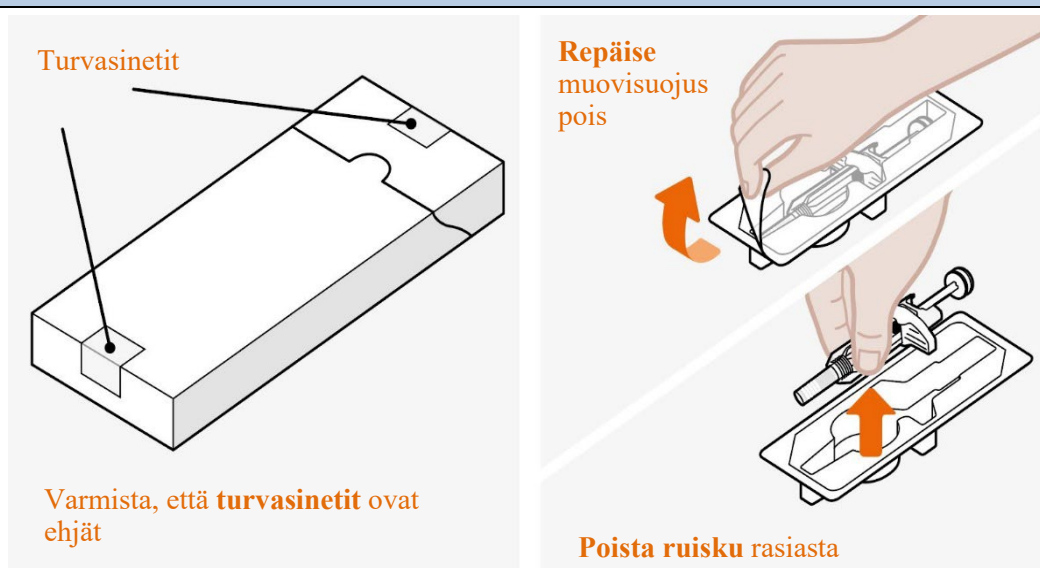
Valmistelu

1. Valmistele tarvikkeet

Valitse mukava, hyvin valaistu, puhdas alusta. Varmista, että seuraavat tarvikkeet ovat ulottuvillasi:

- Nucala esitäytetty ruisku
- Desinfioiva puhdistuslappu (ei pakkauksessa)
- Sideharsotaitos tai vanutuppo (ei pakkauksessa)

2. Poista esitäytetty ruisku pakkauksesta



- Ota pakkaus jääkaapista. Varmista, että turvasinetit ovat ehjät.
- Poista rasia pakkauksesta.
- Repäise rasiän suojakalvo pois.
- Tartu ruiskun keskiosaan ja poista ruisku varovasti rasiasta.
- Aseta ruisku huoneenlämmössä puhtaalle, tasaiselle alustalle suojaan suoralta auringonvalolta. Ei lasten ulottuville.

Älä käytä ruiskua, jos pakkauksen turvasinetti on vaurioitunut.

Älä poista neulansuojusta vielä tässä vaiheessa.

3. Tarkista ruisku ja odota 30 minuuttia ennen sen käyttöä



- Tarkista ruiskun etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Varmista tarkastusikkunasta, että neste on kirkasta (ei sameaa eikä sisällä hiukkasia) ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa.

- Lääkkeessä voi näkyä ilmakupla tai useita ilmakuplia. Tämä on normaalia.
- Odota 30 minuutin ajan (ja enintään 8 tunnin ajan) ennen käyttöä.

Älä käytä valmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

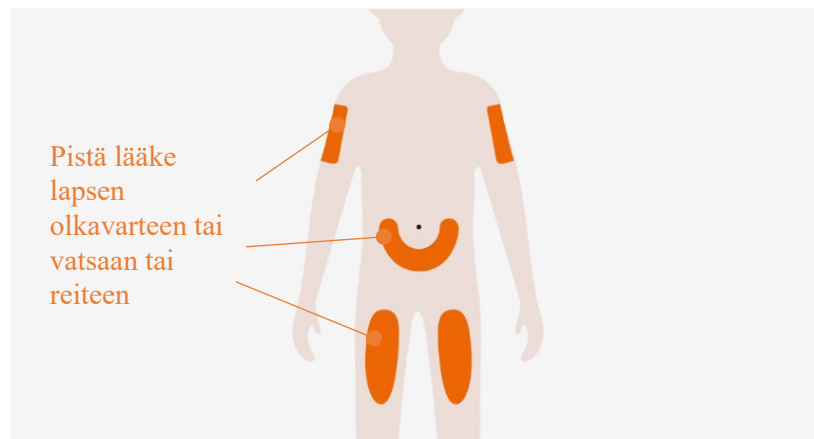
Älä lämmitä ruiskua mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä äläkä suorassa auringonvalossa.

Älä pistä lääkettä, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiukkasia.

Älä käytä ruiskua, joka on ollut poissa kotelosta yli 8 tunnin ajan.

Älä poista neulansuojusta vielä tässä vaiheessa.

4. Valitse pistoskohta

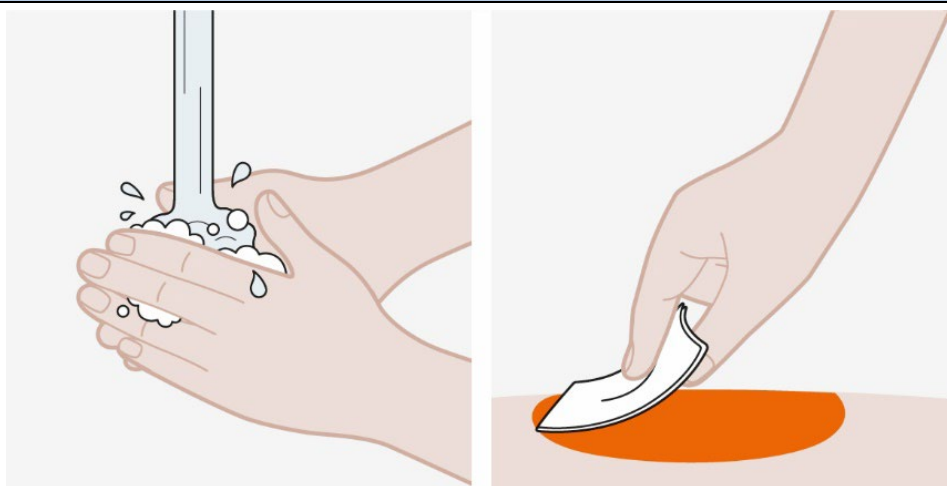


- Voit pistää Nucalan lapsen olkavarteen, vatsaan tai reiteen.

Älä pistä kohtiin, joissa iho on mustelmilla, arka, punoittava tai kova.

Älä pistä alle 5 cm päähän navasta.

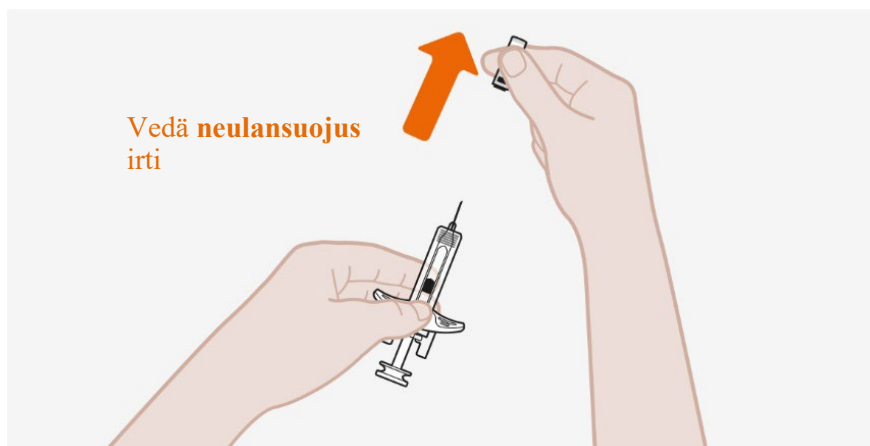
5. Puhdista pistoskohta



- Pese kädet vedellä ja saippualla.
- Puhdista pistoskohta desinfioivalla puhdistuslapulla ja anna ihon kuivua.

Älä koske puhdistettuun pistoskohtaan enää uudelleen ennen pistoksen päättymistä.

6. Poista neulansuojus



- Irrota neulansuojus vetämällä sitä tukevalla otteella ruiskusta pois päin (käsi on ojennettava kuvan osoittamalla tavalla etäälle neulan kärjestä). Neulansuojuksen poistaminen saattaa vaatia voimaa.
- Älä huolestu, jos neulan kärjessä näkyy nestepisara. Se on normaalia.
- Pistä lääke heti neulansuojuksen poistamisen jälkeen, **enintään 5 minuutin** sisällä.

Älä anna neulan koskea pintoihin.

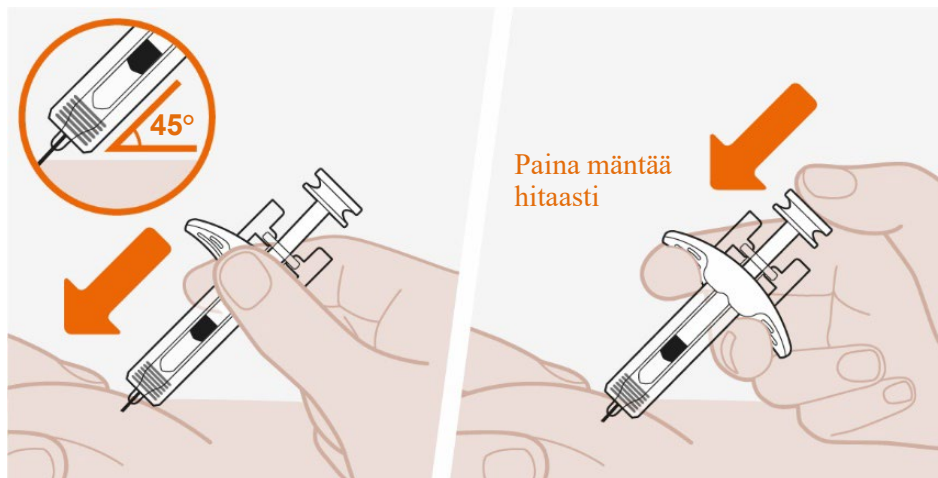
Älä kosketa neulaa.

Älä kosketa vielä tässä vaiheessa mäntää, sillä nestettä saattaa työntyä vahingossa ulos, jolloin täysi annos jää antamatta.

Älä poista ruiskusta ilmakuplia.

Älä pane neulansuojusta takaisin ruiskuun. Tämä voi aiheuttaa pistotapaturman.

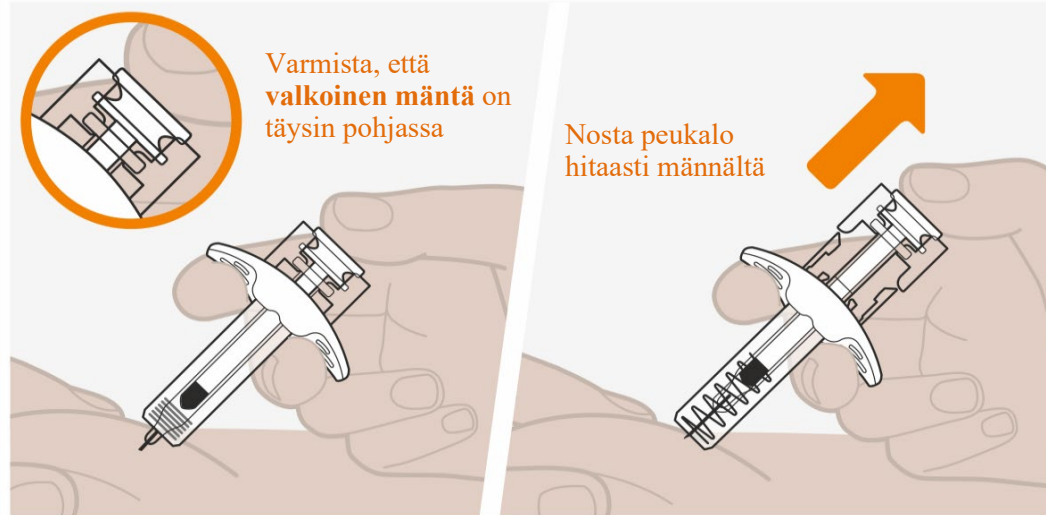
7. Aloita pistoksen anto



- Purista pistoskohdan iho poimulle vapaalla kädellä. Pidä iho poimulla koko pistoksen ajan.
- Työnnä neula ihopoimuun kokonaan 45° kulmassa kuvan osoittamalla tavalla.

- Siirrä peukalo männälle ja kaksi sormea valkoiselle sormituella kuvan osoittamalla tavalla.
- Paina mäntä hitaasti alas, jotta saat pistettyä täyden annoksen.

8. Viimeistele pistoksen anto



- Varmista, että mäntä on täysin pohjassa. Tällöin pysäytin on ruiskun pohjalla ja kaikki liuos on pistetty.
- Nosta peukalo hitaasti männältä. Tällöin mäntä nousee ylös ja neula vetäytyy ruiskun sisään.
- Vapauta tämän jälkeen ihopoimu.
- Pistoskohdassa saattaa näkyä hiukan verta. Tämä on normaalia. Paina pistoskohtaa tarvittaessa vanutupolla tai sideharsotaitoksella hetken verran.
- Älä pane neulansuojusta takaisin ruiskuun.
- Älä hiero pistoskohtaa.

Valmisteen hävittäminen

9. Hävitä käytetty ruisku

- Hävitä käytetty ruisku ja neulansuojus paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kysy tarvittaessa neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **Pidä käytetyt ruiskut ja neulansuojukset poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.**

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nucala 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten mepolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nucala on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nucalaa
3. Miten Nucalaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nucalan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Vaiheittaiset käyttöohjeet

1. Mitä Nucala on ja mihin sitä käytetään

Nucalan vaikuttava aine on **mepolitsumabi**. Se on *monoklonaalinen vasta-aine* eli tietyn tyyppinen proteiini, joka tunnistaa määrätyn kohdeaineen elimistössä. Sitä käytetään aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten **vaikean astman** ja **EGPA:n** (eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti) hoitoon. Sitä käytetään myös aikuisten **CRSwNP:n** (krooninen polypoottinen rinosinuiitti) ja aikuisten **HES:n** (hypereosinofiilinen oireyhtymä) hoitoon.

Nucalan vaikuttava aine, mepolitsumabi, estää *interleukiini-5*-proteiinin toimintaa. Kun tämän proteiinin toiminta estyy, eosinofiilien tuotanto luuytimessä vähenee, ja tämä vähentää myös eosinofiilien määrää veressä ja keuhkoissa.

Vaikea eosinofiilinen astma

Joillakin vaikeaa astmaa sairastavilla on veressään ja keuhkoissaan liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Tällaista astmaa kutsutaan *eosinofiiliseksi astmaksi*, ja Nucala on tarkoitettu juuri tämän astmatyyppin hoitoon.

Nucala voi vähentää astmakohtausten määrää, jos nykyiset astmalääkkeesi tai lapsesi nykyiset astmalääkkeet, esimerkiksi inhaloitavien (sisäänhengitettävien) lääkkeiden suuret annokset, eivät pysty pitämään astmaoireita hyvin hallinnassa.

Jos käytät *suun kautta otettavia kortikosteroideja*, Nucala voi auttaa vähentämään myös päivittäistä kortisoniannosta, joka pitää astmaoireet hallinnassa.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP) on tila, jossa veressä ja nenän ja sivuonteloiden limakalvoilla on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Tämä voi aiheuttaa oireita, kuten nenän tukkoisuutta, hajuainin häviämistä ja pehmeiden, hyttelömäisten polyyppien muodostumista nenään.

Nucala vähentää veren eosinofiilimäärää ja voi pienentää polyyppien kokoa. Se lievittää nenän tukkoisuutta ja vähentää nenäpolyyppien leikkaustarvetta.

Nucala voi myös vähentää oireiden hallintaan käytettävien, *suun kautta otettavien kortikosteroidien* tarvetta.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

EGPA on tila, jossa veressä ja kudoksissa on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja) ja potilaalla on *vaskuliitti* (verisuonitulehdus). Tämä tarkoittaa, että verisuonissa on tulehdus. EGPA vaikuttaa etenkin keuhkoihin ja sivuonteloihin mutta usein myös muihin elimiin, kuten ihoon, sydämeen ja munuaisiin.

Nucala voi hallita ja viivästyttää EGPA:n pahenemisvaiheiden oireita. Tämä lääke voi myös auttaa pienentämään päivittäistä *suun kautta otettavaa kortikosteroidiannosta*, joka pitää oireet hallinnassa.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) on tila, jossa veressä on liikaa *eosinofiileja* (tietyn tyyppisiä veren valkosoluja). Nämä solut voivat vaurioittaa elimiä, etenkin sydäntä, keuhkoja, hermoja ja ihoa.

Nucala lievittää oireita ja ehkäisee pahenemisvaiheita. Jos käytät lääkkeitä, joita usein kutsutaan *suun kautta otettaviksi kortikosteroideiksi*, Nucala voi auttaa pienentämään myös päivittäistä kortisoniannosta, joka pitää HES:n oireet/pahenemisvaiheet hallinnassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nucalaa

Älä käytä Nucalaa:

- jos olet **allerginen** mepolitsumabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
 - ➔ **Tarkista asia lääkäriltä**, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Nucalaa.

Astman paheneminen

Joillekin potilaille kehittyä astmaan liittyviä haittavaikutuksia tai heidän astmansa saattaa vaikeutua Nucala-hoidon aikana.

- ➔ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle**, elleivät astmaoireesi lieyty tai jos ne pahenevat, kun olet aloittanut Nucala-hoidon.

Allergiset reaktiot ja pistoskohdan reaktiot

Tämäntyyppiset lääkkeet (*monoklonaaliset vasta-aineet*) voivat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, kun niitä annetaan pistoksina (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Jos epäilet, että jokin pistos tai lääke on joskus aiheuttanut sinulle tämän tyyppisen reaktion:

- ➔ **Kerro siitä lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Nucalaa.**

Loistartunnat

Nucala saattaa heikentää vastustuskykyäsi loisinfektioita vastaan. Jos sinulla on jokin loistartunta, se on hoidettava ennen Nucala-hoidon aloittamista. Jos oleskelet alueella, missä tällaiset tartunnat ovat yleisiä, tai jos matkustat tällaiselle alueelle:

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea sinua.

Lapset

Vaikea eosinofiilinen astma ja eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti (EGPA)

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu vaikean eosinofiilisen astman tai EGPA:n hoitoon **alle 6-vuotiaille lapsille**.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP) ja hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu CRSwNP:n tai HES:n hoitoon **alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille**.

Muut lääkevalmisteet ja Nucala

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Muut astma-, CRSwNP-, EGPA- ja HES-lääkkeet

- ✗ Älä lopeta äkillisesti** astma-, CRSwNP-, EGPA- tai HES-lääkkeidesi käyttöä, kun Nucala-hoito aloitetaan. Näiden lääkkeiden (varsinkin niitä, joita kutsutaan *suun kautta otettaviksi kortikosteroideiksi*) käyttö on lopetettava vähitellen lääkärin valvonnassa ja riippuen siitä, kuinka hyvin Nucala-hoito tehoaa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Nucalan sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon. **Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa** ennen kuin sinulle aletaan antaa Nucalaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Nucalan mahdolliset haittavaikutukset eivät todennäköisesti vaikuta ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita.

Nucala sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Nucalaa käytetään

Lääkäri, sairaanhoitaja tai muu terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle Nucala-annoksesi pistoksena ihon alle.

Vaikea eosinofiilinen astma

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Aikuisten ja nuorten **suositeltu annos** on 100 mg. Sinulle annetaan yksi pistos neljän viikon välein.

6–11-vuotiaat lapset

Suosittelun annos on 40 mg. Sinulle annetaan yksi pistos neljän viikon välein.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP)

Aikuiset

Aikuisten **suositeltu annos** on 100 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti EGPA

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Aikuisten nuorten **suositeltu annos** on 300 mg. Se annetaan kolmena pistoksena neljän viikon välein.

6–11-vuotiaat lapset

Lapset, joiden paino on vähintään 40 kg:

Suosittelun annos on 200 mg. Se annetaan kahtena pistoksena neljän viikon välein.

Lapset, joiden paino on alle 40 kg:

Suositteltu annos on 100 mg. Se annetaan yhtenä pistoksena neljän viikon välein.

Pistoskohtien väliin on jäätävä vähintään 5 cm.

Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES)

Aikuiset

Aikuisten **suositeltu annos** on 300 mg. Se annetaan kolmena pistoksena neljän viikon välein.

Pistoskohtien väliin on jäätävä vähintään 5 cm.

Jos Nucala-annos jää väliin

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan, jotta sinulle voidaan varata uusi aika.

Nucala-hoidon lopettaminen

Älä lopeta Nucala-pistosten ottamista, paitsi jos lääkäri kehottaa sinua tekemään niin. Nucala-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi johtaa siihen, että oireet ja kohtaukset alkavat uudelleen lisääntyä.

Jos oireesi pahenevat Nucala-hoidon aikana

➔ Ota yhteyttä lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Nucalan aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta myös vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä.

Allergiset reaktiot

Jotkut voivat saada allergisia reaktioita tai niiden kaltaisia reaktioita. Nämä reaktiot voivat olla yleisiä (niitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**). Ne ilmaantuvat yleensä muutamien minuuttien tai tuntien kuluessa pistoksesta, mutta toisinaan oireet voivat alkaa vasta useiden päivien kuluttua.

Oireita voivat olla:

- puristava tunne rintakehässä, yskä, hengitysvaikeudet
- pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (joka johtuu verenpaineen laskusta)
- silmäluomien, kasvojen, huulien, kielen tai suun turpoaminen
- nokkosihottuma
- ihottuma

➔ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos epäilet, että olet (tai lapsesi on) voinut saada tällaisen reaktion.

Jos epäilet, että jokin pistos tai lääke on joskus aiheuttanut sinulle (tai lapsellesi) tämäntyyppisen reaktion:

➔ Kerro siitä lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Nucalaa.

Muita hättavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset:

Voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä:

- päänsärky.

Yleiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:

- hengitystieinfektion oireet – jotka voivat olla yskä ja kuume (korkea lämpötila)
- virtsatieinfektio (verta virtsassa, kipu virtsatessa ja tihentynyt virtsaamistarve, kuume, alaselkäkipu)
- ylävatsakipu (vatsakipu tai epämiellyttävä tunne ylävatsassa)
- kuume (korkea lämpötila)
- ekseema (kutiavat ja punoittavat ihottumaläiskät)
- pistoskohdan reaktio (kipu, punoitus, turvotus, kutina ja kirvelyn tunne ihoalueella, johon pistos annettiin)
- selkäkipu
- nivelkipu
- nielutulehdus (kurkkukipu)
- nenän tukkoisuus.

Melko harvinaiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta:

- vyöruusu.

Harvinaiset:

Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:

- vakavia allergisia reaktioita (anafylaksi).

➔ **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita.

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nucalan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Nucalaa etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nucala sisältää

Vaikuttava aine on mepolitsumabi. Yksi injektioampullo sisältää 100 mg mepolitsumabia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 100 mg mepolitsumabia.

Muut aineet ovat sakkaroosi, dinatriumfosfaattiheptahydraatti ja polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nucala on kylmäkuivattua valkoista jauhetta, joka toimitetaan kirkkaassa, värittömässä, lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa.

Nucala on saatavana yhden injektiopullon pakkauksessa tai kerrannaispakkauksissa, joissa on kolme yksittäispakattua injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, No 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Portugal

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Lääkkeen käsittely, liuottaminen ja antaminen – vaiheittaiset ohjeet

Nucala toimitetaan kylmäkuivattuna, valkoisena kuiva-aineena kertakäyttöisessä injektiopullossa, ja se on tarkoitettu annettavaksi vain injektiona ihon alle. Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Liuottamisen jälkeen käyttövalmis Nucala-liuos sisältää mepolitsumabia 100 mg/ml. Valmista injektiooliosta voidaan säilyttää 2–30 °C:ssa enintään 8 tuntia. Käyttämättä jäänyt konsentraatti tai liuos on hävitettävä 8 tunnin kuluttua.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

Injektiopullossa olevan valmisteen saattaminen käyttökuntoon

1. **Liuota injektiopullon sisältö 1,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä,** mieluiten 2–3 ml:n ruiskua ja 21 gaugen neulaa käyttäen. Suuntaa steriili vesi suoraan keskelle kylmäkuivatun kakun keskustaa. Anna injektiopullon olla huoneenlämmössä liuottamisen aikana, pyöritä injektiopulloa varovasti pyörivin liikkein 10 sekunnin ajan 15 sekunnin välein, kunnes kuiva-aine on liennut.

Huom: Liuosta ei saa ravistaa liuottamisen aikana, koska siihen voi muodostua vaahtoa tai sakkaa. Kuiva-aine liukenee yleensä 5 minuutin kuluessa steriilin veden lisäämisestä, mutta se voi kestää kauemminkin.

2. Jos liuottamisessa käytetään apuna mekaanista sekoitinta, käyttövalmis Nucala-liuos saadaan pyörittämällä injektiopulloa nopeudella 450 rpm enintään 10 minuuttia. Vaihtoehtoisesti injektiopulloa voidaan pyörittää nopeudella 1 000 rpm enintään 5 minuuttia.
3. Liuottamisen jälkeen on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä, että Nucala-liuos on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia. Liuoksen on oltava kirkasta tai opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Siinä voi kuitenkin olla pieniä ilmakuplia, jotka ovat sallittuja. Liuosta ei saa käyttää, jos siihen jää hiukkasia tai jos se näyttää samealta tai maitomaiselta.
4. Ellei käyttövalmista liuosta käytetä heti:
 - Säilytä suojassa auringonvalolta
 - Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.
 - Hävitä liuos, ellei sitä käytetä 8 tunnin kuluessa liuottamisesta.

100 mg annoksen antaminen

1. Käytä ihonalaisen injektion antamiseen mieluiten 1 ml:n polypropeeniruiskua, jossa on kertakäyttöinen 21–27 gaugen x 0,5 tuuman (13 mm) neula.
2. Vedä ruiskuun 1 ml käyttövalmista Nucala-liuosta juuri ennen injektion antamista. Älä ravista käyttövalmista liuosta injektion antamisen yhteydessä, koska siihen voi muodostua vaahtoa tai sakkaa.
3. Anna 1 ml:n injektio (vastaa 100 mg mepolitsumabia) ihon alle olkavarteen, reiteen tai vatsaan.

Jos potilaalle määrätty annos vaatii enemmän kuin yhden injektiopullon, toista vaiheet 1–3. Injektiokohtien väliin on suositeltavaa jättää vähintään 5 cm.

40 mg annoksen antaminen

1. Käytä ihonalaisen injektion antamiseen mieluiten 1 ml:n polypropeeniruiskua, jossa on kertakäyttöinen 21–27 gaugen x 0,5 tuuman (13 mm) neula.
2. Vedä ruiskuun 0,4 ml käyttövalmista Nucala-liuosta juuri ennen injektion antamista. Älä ravista käyttövalmista liuosta injektion antamisen yhteydessä, koska siihen voi muodostua vaahtoa tai sakkaa. Hävitä yli jäänyt liuos.
3. Anna 0,4 ml:n injektio (vastaa 40 mg mepolitsumabia) ihon alle olkavarteen, reiteen tai vatsaan.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt mepolitsumabia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat *herpes zoster* -infektioita ja nivelkipua koskevat tiedot kliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta sekä spontaaneissa tapauksissa ilmoitettu tiivis ajallinen syy-yhteys, haittojen korjautuminen valmisteiden käytön lopetuksen myötä ja todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että mepolitsumabin ja *herpes zoster* -infektion sekä mepolitsumabin ja nivelkivun välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC:n johtopäätös on, että mepolitsumabia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Mepolitsumabia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että mepolitsumabia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.