

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje viename mililitre tirpalo yra 100 mg mepolizumabo.

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte viename mililitre tirpalo yra 100 mg mepolizumabo.

Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,4 mililitro tirpalo yra 40 mg mepolizumabo.

Mepolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus ar keičiantis spalvą (opalinis), bespalvis ar šviesiai gelsvas arba rusvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sunki eozinofilinė astma

Nucala yra skirtas suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų ar vyresnių vaikų sunkios atsparios eozinofilinės astmos papildomam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSsNP)

Nucala skirtas papildomam gydymui kartu su į nosį vartojamais kortikosteroidais suaugusių pacientų, sergančių sunkiu LRSsNP, gydymui, kai nepavyksta tinkamai kontroliuoti ligos taikant sisteminę kortikosteroidų terapiją ir (arba) atlikus chirurginę operaciją.

Eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA)

Nucala skirtas papildomam gydymui 6 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems recidyvuojančia-remituojančia arba atsparia eozinofiline granuliomatoze su poliangitu (EGPA).

Hipereozinofilinis sindromas (HES)

Nucala skirtas papildomam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems nepakankamai kontroliuojamu hipereozinofiliniu sindromu, kai negalima identifikuoti antrinės nehematologinės priežasties (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Nucala turi skirti gydytojai, turintys sunkios atsparios eozinofilinės astmos, LRSsNP, EGPA arba HES. diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Sunki eozinofilinė astma

Suaugusiesiems ir 12 metų ar vyresniems paaugliams

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 100 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Vaikams nuo 6 iki 11 metų

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 40 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent vieną kartą per metus, atsižvelgiant į gydytojo nustatytą paciento ligos sunkumą ir paūmėjimų kontroliavimo laipsnį.

LRSsNP

Suaugusieji

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 100 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Pacientams, kuriems po 24 savaičių nestebima atsako į LRSsNP gydymą, galima apsvaistyti alternatyvaus gydymo galimybę. Kai kuriems pacientams, kuriems iš pradžių nustatytas dalinis atsakas, tęsiant gydymą ilgiau kaip 24 savaites atsakas gali pagerėti.

EGPA

Suaugusieji ir 12 metų bei vyresni paaugliai

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 300 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Mepolizumabo dozavimas vaikams ir paaugliams, kuriems yra nuo 6 iki 17 metų ir yra diagnozuota EGPA, buvo pagrįstas modeliavimo ir imitavimo tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

6-11 metų vaikai, kurių kūno masė yra 40 kg ar didesnė

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 200 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

6-11 metų vaikai, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 100 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent vieną kartą per metus, atsižvelgiant į gydytojo nustatytą paciento ligos sunkumą ir simptomų kontrolės pagerėjimą.

Pacientų, kuriems išsivysto pavojinga gyvybei EGPA išraiška, būklę taip pat reikia įvertinti dėl poreikio tęsti gydymą, nes Nucala su šia populiacija netirtas.

HES

Suaugusieji

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 300 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent vieną kartą per metus, atsižvelgiant į gydytojo nustatytą paciento ligos sunkumą ir simptomų kontrolės lygį.

Pacientų, kuriems išsivysto pavojinga gyvybei HES išraiška, būklę taip pat reikia įvertinti dėl poreikio tęsti gydymą, nes Nucala su šia populiacija netirtas.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Sunki eozinofilinė astma

6-11 metų vaikai

Šios populiacijos pacientams tinka vartoti Nucala 100 mg miltelius injekciniam tirpalui ir 40 mg injekcinį tirpalą užpildytame švirkšte.

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje ir 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte neskiriami šios populiacijos pacientams.

Jaunesni kaip 6 metų vaikai

Mepolizumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

LRSsNP sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams

Saugumas ir veiksmingumas LRSsNP sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

EGPA sergantiems jaunesniems kaip 6 metų vaikams

Mepolizumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 6 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

HES sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams

Mepolizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje arba užpildytame švirkšte

Užpildytame švirkštiklyje ar užpildytame švirkšte esantį tirpalą galima suleisti tik po oda.

Nucala pacientas gali susileisti savarankiškai arba pacientui jį gali suleisti globėjas, jeigu sveikatos priežiūros specialistas nusprendžia, kad tai tinkama ir pacientas ar jo globėjas yra išmokytas suleidimo metodikos.

Vaistinį preparatą suleisti nuo 6 iki 11 metų vaikams turi sveikatos priežiūros specialistas arba apmokytas globėjas.

Susileidžiant savarankiškai, rekomenduojamos injekcijos suleidimo vietos yra pilvo ar šlaunų srityje.

Globėjas gali suleisti Nucala ir į žastą.

Jeigu dozei suvartoti reikia daugiau kaip vienos injekcijos, kiekvieną injekciją rekomenduojama leisti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

Išsamūs užpildytame švirkštiklyje ar užpildytame švirkšte esančio Nucala suleidimo po oda nurodymai pateikiami instrukcijose pakuotės lapelyje.

Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Užpildytu švirkštu galima suleisti tik injekciją po oda.

Nucala turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas arba globėjas. Globėjas vaistinį preparatą suleisti gali tuo atveju, jeigu sveikatos priežiūros specialistas nusprendžia, kad tai yra tinkama ir globėjas yra išmokytas suleidimo metodikos.

Rekomenduojamos vaistinio preparato suleidimo vietos yra žastas, pilvas arba šlaunys.

Išsamūs užpildytame švirkšte esančio Nucala suleidimo po oda nurodymai pateikiami instrukcijose pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Astmos paūmėjimai

Mepolizumabu negalima gydyti astmos paūmėjimo epizodų.

Gydymo metu gali pasireikšti su astma susiję nepageidaujami simptomai arba paūmėjimai. Pacientams reikia pasakyti, kad kreiptusi medicininės pagalbos, jeigu jų astma ir toliau nėra kontroliuojama arba sunkėja pradėjus gydymą.

Kortikosteroidai

Pradėjus gydymą mepolizumabu, nerekomenduojama staigiai nutraukti kortikosteroidų vartojimo. Jeigu reikia kortikosteroido dozės reikia mažinti palaipsniui prižiūrint gydytojui.

Padidėjęs jautrumas ir su vartojimu susijusios reakcijos

Pavartojus mepolizumabo, pasireiškė ūminės ir uždelsto tipo sisteminės reakcijos, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas (pvz., anafilaksija, dilgėlinė, angioneurozinė edema, išbėrimas, bronchų spazmas, hipotenzija). Šios reakcijos dažniausiai pasireiškė per keletą valandų po pavartojimo, bet kai kuriais atvejais prasidėjo vėliau (t. y., dažniausiai per keletą parų). Tokios reakcijos gali pirmą kartą pasireikšti po ilgai trunkančio gydymo (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai, reikia pradėti tinkamą gydymą pagal klinikinės indikacijas.

Parazitinės infekcijos

Eozinofilai gali būti susiję su imuniniu atsaku į kai kurias kirmėlines infekcijas. Pacientai, kuriems kirmėlinė infekcija buvo prieš pradedant gydymą, turi būti išgydyti nuo kirmėlių prieš pradedant terapiją. Jeigu pacientai užsikrečia gydymo mepolizumabu metu ir nereaguoja į gydymą nuo kirmėlių, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia laikinai pertraukti.

Organus pažeidžianti arba pavojinga gyvybei EGPA

Nucala netirtas su pacientais, sergančiais EGPA išraiškomis, keliančiomis riziką organams arba gyvybei (žr. 4.2 skyrių).

Pavojingas gyvybei HES

Nucala netirtas su pacientais, sergančiais HES išraiškomis, keliančiomis pavojų gyvybei (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Citochromo P450 fermentai, šalinimo iš ląstelės siurbliai ir baltymų prisijungimo mechanizmai nėra susiję su mepolizumabo klirensu. Nustatyta, kad padidėjus prouždegiminių citokinų (pvz., IL-6) koncentracijoms, dėl sąveikos su ant hepatocitų esančiais giminingais receptoriais yra slopinamas CYP450 fermentų ir vaistinių preparatų nešiklių formavimasis, vis dėlto, sisteminių prouždegiminių žymenų padaugėjimas sunkios atsparios eozinofilinės astmos atveju būna minimalus ir nėra IL-5 receptoriaus alfa raiškos ant hepatocitų įrodymų. Todėl manoma, kad sąveikos su mepolizumabu tikimybė yra maža.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie mepolizumabo vartojimą moterims nėštumo metu yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip 300 nėštumų baigčių).

Mepolizumabas prasiskverbia per beždžionių placentos barjerą. Su gyvūnais atlikti tyrimai kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas kenksmingas poveikis žmogaus vaisiui nežinomas.

Imantis atsargumo priemonių, pageidautina vengti vartoti Nucalą nėštumo metu. Nucalą paskyrimą moterims nėštumo metu galima svarstyti tik tada, kai laukiama nauda motinai persveria bet kokią galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Duomenų apie mepolizumabo išskyrimą į motinos pieną nėra. Vis dėlto, mepolizumabas buvo išskirtas į *Cynomolgus* beždžionių pieną ir jame atsirado koncentracijos, atitinkančios mažiau kaip 0,5 % plazmoje išmatuotų koncentracijų.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Nucalą.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais nepageidaujamo antikūnų prieš IL-5 poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nucalą gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunki eozinofilinė astma

Remiantis placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia atsparia eozinofiline astma sergantys suaugę ir paaugliai pacientai, duomenimis, nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gydymo metu buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas (20 %), injekcijos vietos reakcijos (8 %) ir nugaros skausmas (6 %).

LRSsNP

Placebu kontroliuojamo tyrimo su LRSsNP sergančiais pacientais metu dažniausiai pranešta apie gydymo metu nepageidaujamą reakciją galvos skausmą (18 %) ir nugaros skausmą (7 %).

EGPA

Placebu kontroliuojamo tyrimo su EGPA sergančiais pacientais metu dažniausiai pranešta apie gydymo metu nepageidaujamą reakciją galvos skausmą (32 %), reakcijas injekcijos vietoje (15 %) ir nugaros skausmą (13 %). Apie sisteminės alerginės / padidėjusio jautrumo reakcijas pranešė 4 % EGPA pacientų.

HES

Placebu kontroliuojamo tyrimo su HES sergančiais pacientais metu dažniausiai pranešta apie gydymo metu pasireiškusią nepageidaujamą reakciją galvos skausmą (13 %), šlapimo trakto infekciją (9 %), reakcijas injekcijos vietoje ir karščiavimą (kiekvienai po 7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios placebo kontroliuojamų sunkios eozinofilinės astmos tyrimų metu pacientams, kuriems buvo suleista 100 mg mepolizumabo dozė po oda (s.c.) (n = 263), atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo 52 savaičių trukmės tyrimo metu pacientams sergantiems LRSsNP, kuriems buvo suleista 100 mg mepolizumabo po oda (s.c.) (n = 206),

EGPA sergantiems pacientams, kuriems buvo suleista 300 mg mepolizumabo po oda (s.c.) (n = 68), dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo 32 savaitių trukmės tyrimo metu HES sergantiems pacientams, kuriems buvo suleista 300 mg mepolizumabo po oda (s.c.) (n = 54), ir apie kurias buvo pranešta savanoriškai po vaistinio preparato patekimo į rinką. Saugumo duomenis taip pat galima gauti atliekant atvirus pratęsimo tyrimus su sergančiais sunkia atsparia eozinofiline astma pacientais (n = 998) laikotarpiu, kurio mediana 2,8 metai (kitimo sritis nuo 4 savaitių iki 4,5 metų). Mepolizumabo saugumo HES sergantiems pacientams, dalyvavusiems 20 savaitių trukmės atviru būdu atliktame tęstiniame tyrime (n = 102), duomenys buvo panašūs į saugumo duomenis, nustatytus pacientams, dalyvavusiems pagrindžiamajame placebo kontroliuojamajame tyrime.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Apatinių kvėpavimo takų infekcinė liga	Dažnas
	Šlapimo takų infekcinė liga	
	Faringitas	
	Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) **	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcijos (sisteminės alerginės reakcijos) *	Dažnas
	Anafilaksija **	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nosies užsikimšimas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viršutinės pilvo dalies skausmas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Egzema	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Artralgija **	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Su vartojimu susijusios reakcijos (sisteminės ne alerginės reakcijos) *** Vietinės injekcijos vietos reakcijos Karščiavimas	Dažnas

* Vykdamas sunkios eozinofilinės astmos tyrimus buvo pranešta apie sisteminės reakcijas, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, kurių bendras pasireiškimo dažnis yra panašus į placebo. Susijusių reiškinių, apie kuriuos buvo pranešta, pavyzdžių ir atsiradimo laiko aprašymus žr. 4.4 skyriuje.

** Savanoriškų pranešimų duomenys po vaistinio preparato patekimo į rinką.

*** Dažniausi simptomai, susiję su pranešimais apie sisteminės ne alerginės su vartojimu susijusias reakcijas, vykdamas sunkios eozinofilinės astmos tyrimus buvo išbėrimas, paraudimas ir mialgija. Apie tokias klinikines išraiškas buvo pranešta nedažnai ir buvo pranešta, kad jos pasireiškė mažiau kaip 1 % pacientų, kuriems buvo suleista 100 mg mepolizumabo dozė po oda.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Sisteminės reakcijos, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, sergant LRSsNP

52 savaitių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pranešta apie sisteminės alerginės (I tipo padidėjusio jautrumo) reakcijas, pasireiškusias 2 pacientams ($< 1\%$) 100 mg mepolizumabo grupėje;

placebo grupėje tokių reakcijų neregistruota. Kitų sisteminių reakcijų 100 mg mepolizumabo grupėje neregistruota; placebo grupėje tokia reakcija registruota 1 pacientui (< 1 %).

Sisteminės reakcijos, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, sergant EGPA

52 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pacientų, patyrusių sisteminių (alerginių ir nealerginių) reakcijų procentinė dalis siekė 6 % 300 mg mepolizumabo vartojusių grupėje ir 1 % placebo grupėje. Sisteminių alerginių / padidėjusio jautrumo reakcijų registruota 4 % pacientų, vartojusių 300 mg mepolizumabo, grupėje ir 1 % pacientų placebo grupėje. Sisteminių nealerginių reakcijų (angioneurozinė edema) registruota 1 pacientui (1 %) 300 mg mepolizumabo grupėje; placebo grupėje tokių reakcijų neregistruota.

Sisteminės reakcijos, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, sergant HES

32 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pranešta apie 1 pacientui (2 %) 300 mg mepolizumabo grupės pasireiškusių sisteminių (kitą) reakciją (daugiažidininę odos reakciją); placebo grupėje tokių reakcijų neregistruota.

Lokalias injekcijos vietos reakcijos

Sunki eozinofilinė astma

Placebu kontroliuojamieji tyrimai parodė atitinkamai 8 % ir 3 % lokalių injekcijos vietos reakcijų sulėidus 100 mg mepolizumabo dozę po oda arba placebo dažnį. Visi šie reiškiniai buvo nesunkūs, mažo arba vidutinio intensyvumo ir dauguma jų išnyko per keletą parų. Vietinės injekcijos vietos reakcijos dažniausiai pasireiškė gydymo pradžioje ir leidžiant pirmąsias 3 injekcijas, o leidžiant vėlesnes injekcijas, pranešimų gauta mažiau. Tokių reiškinų išraiškos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo skausmas, paraudimas, patinimas, niežulys ir deginimo pojūtis.

LRSsNP

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu, lokalias injekcijos vietos reakcijos (pvz., paraudimas, niežulys) pasireiškė 2 % pacientų, vartojusių 100 mg mepolizumabo, palyginti su < 1 % pacientų placebo grupėje.

EGPA

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu, lokalias injekcijos vietos reakcijos (pvz., skausmas, paraudimas, patinimas) pasireiškė 15 % pacientų, vartojusių mepolizumabo 300 mg, palyginti su 13 % pacientų placebo grupėje.

HES

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu, lokalias injekcijos vietos reakcijos (pvz., deginimas, niežulys) pasireiškė 7 % pacientų, vartojusių mepolizumabo 300 mg, palyginti su 4 % pacientų placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Sunki eozinofilinė astma

Trisdešimt septyni paaugliai (12-17 metų) buvo įtraukti dalyvauti keturiuose placebo kontroliuojamuose nuo 24 iki 52 savaičių trukmės tyrimuose (25 tiriamiesiems mepolizumabas buvo leistas į veną arba po oda). Trisdešimt šešiams vaikų populiacijos pacientams (6-11 metų) mepolizumabas buvo atviru būdu sulėidžiamas po oda 12 savaičių tyrimo metu. Po 8 savaičių gydymo pertraukos 30 šių pacientų vartojo mepolizumabą dar 52 savaites. Saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų duomenis. Papildomų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

HES

Į placebo kontroliuojamą 200622 tyrimą įtraukti keturi 12–17 metų paaugliai; vienas paauglys vartojo 300 mg mepolizumabo, o 3 paaugliai – placebo, gydymą tęsiant 32 savaites. Visi 4 paaugliai toliau dalyvavo 20 savaičių atvirajame tęstiniame 205203 tyrime (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Iki 1 500 mg vienkartinės dozės suleidžiant pacientams, sergantiems eozinofiline liga, į veną klinikinių tyrimų metu, su doze susijusio toksinio poveikio nepasireiškė.

Specifinio mepolizumabo perdozavimo gydymo nėra. Perdozavus vaistinio preparato, pacientui reikia skirti palaikomąjį gydymą ir atitinkamai stebėti, jeigu reikia.

Tolimesnė priežiūra turi būti skiriama, atsižvelgiant į klinikines indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro, jeigu toks yra, rekomendacijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, kiti sisteminio poveikio vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, ATC kodas – R03DX09.

Veikimo mechanizmas

Mepolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas (IgG1, *kappa*), kuris su dideliu afinitetu ir specifiskumu veikia žmogaus interleukiną 5 (IL-5). IL-5 yra pagrindinis citokinas, atsakingas už eozinofilų augimą ir diferenciaciją, telkimąsi, aktyvavimą ir gyvavimą. Mepolizumabas nanomoline potencija slopina IL-5 biologinį aktyvumą, neleidamas IL-5 prisijungti prie eozinofilų paviršiuje esančio receptoriaus komplekso alfa grandinės ir taip slopindamas IL-5 signalizavimą bei mažindamas eozinofilų gamybą bei gyvavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Sunki eozinofilinė astma

Remiantis sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių pacientų (suaugusiųjų ir paauglių) duomenimis, 32 savaites po oda kas 4 savaites suleidus 100 mg vaistinio preparato dozę, eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis sumažėjo nuo pradinio 290 iki 40 ląstelių/ μ l 32-ąją savaitę ($n = 182$) ir sumažėjo 84 %, palyginti su placebo vartojimu. Toks eozinofilų kiekio kraujyje sumažėjimo laipsnis sunkia atsparia eozinofiline astma sergantiems pacientams ($n = 998$) buvo palaikomas laikotarpį, kurio mediana 2,8 metų (kitimo sritis nuo 4 savaičių iki 4,5 metų), vartojant atviru būdu gydymo pratęsimo tyrimo metu.

Remiantis sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių vaikų nuo 6 iki 11 metų, kuriems 52 savaites kas 4 savaites po oda buvo suleista mepolizumabo, duomenimis, eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis po 40 mg dozės suleidimo (kūno masė < 40 kg) sumažėjo nuo pradinio 306 iki 48 ląstelių/ μ l 52-ąją savaitę ($n = 16$), o po 100 mg dozės suleidimo (kūno masė ≥ 40 kg) – nuo 331 iki 44 ląstelių/ μ l ($n = 10$);

sumažėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo atitinkamai 85 % ir 87 %. Toks sumažėjimo dydis suaugusiems, paaugliams ir vaikams buvo stebėtas 4 savaitių gydymo laikotarpi.

LRSsNP

LRSsNP sergantiems pacientams, kuriems 52 savaites po oda leistos 100 mg kas 4 savaites mepolizumabo dozės, eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis nuo pradinio vertinimo iki 52 savaitės sumažėjo nuo 390 (n = 206) iki 60 ląstelių/ μ l (n = 126); tai atitinka 83 % geometrinio vidurkio sumažėjimą, palyginti su placebo. Tokio dydžio sumažėjimas pastebėtas per 4 gydymo savaites ir išliko visą 52 savaitių trukmės gydymo laikotarpį.

EGPA

Pacientams, sergantiems EGPA, kuriems 52 savaites po oda leistos 300 mg mepolizumabo dozės kas 4 savaites, eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis nuo pradinio vertinimo iki 52 savaitės sumažėjo nuo 177 (n = 68) iki 38 ląstelių/ μ l (n = 64). Palyginti su placebo, nustatytas geometrinio vidurkio sumažėjimas 83 %, kuris stebėtas visą 4 savaitių gydymo laikotarpį.

HES

Pacientams, sergantiems HES (suaugusiems / paaugliams), 32 savaites skyrus 300 mg mepolizumabo kas 4 savaites, eozinofilų kraujyje sumažėjo per 2 gydymo savaites. 32-ąją savaitę eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis nuo pradinio vertinimo sumažėjo nuo 1 460 (n = 54) iki 70 ląstelių/ μ l (n = 48); tai atitinka 92 % geometrinio vidurkio sumažėjimą, palyginti su placebo. Toks sumažėjimas pacientams, tęsusiems gydymą mepolizumabu, išliko ir per 20 savaitių trukmės atvirąjį tęstinį tyrimą.

Imunogeniškumas

Sunki eozinofilinė astma, LRSsNP, EGPA ir HES

Kadangi baltymų ir peptidų preparatai gali turėti imunogeninių savybių, po gydymo pacientų organizme gali pasigaminti antikūnai prieš mepolizumabą. Remiantis placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, 15 iš 260 (6 %) sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių suaugusiųjų ir paauglių, gydytų 100 mg vaistinio preparato doze, ir 6 iš 196 (3 %) LRSsNP sergančių suaugusiųjų, gydytų 100 mg doze, ir 1 iš 68 (< 2 %) EGPA sergančių suaugusiųjų, gydytų 300 mg mepolizumabo doze, ir 1 iš 53 (2 %) HES sergančių suaugusiųjų ir paauglių, gydytų 300 mg mepolizumabo doze po oda, buvo aptikti antikūnai prieš mepolizumabą po bent vienos mepolizumabo dozės pavartojimo.

Mepolizumabo imunogeniškumo duomenys sunkia atsparia eozinofiline astma sergantiems pacientams (n = 998), gydytiems laikotarpį, kurio mediana 2,8 metų (kitimo sritis nuo 4 savaitių iki 4,5 metų), arba HES sergantiems pacientams (n = 102), gydytiems 20 savaitių vartojant atviru būdu gydymo pratęsimo tyrimo metu buvo panašūs į nustatytus placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu.

Remiantis vaikų nuo 6 iki 11 metų, sergančių sunkia atsparia eozinofiline astma, kuriems buvo suleista arba 40 mg dozė po oda (kūno masė < 40 kg), arba 100 mg dozė po oda (kūno masė $\geq$ 40 kg) duomenimis, 2 iš 35 (6 %) buvo aptikti antikūnai prieš mepolizumabą po bent vienos mepolizumabo dozės pavartojimo trumpos pradinės tyrimo fazės metu. Ilgalaikės tyrimo fazės metu vaikų, kuriems būtų aptikta antikūnų prieš mepolizumabą, nebuvo.

Neutralizuojantieji antikūnai buvo aptikti vienam suaugusiam pacientui, sirgusiam sunkia atsparia eozinofiline astma, ir nė vienam pacientui, sirgusiam LRSsNP, EGPA arba HES. Aiškaus antikūnų prieš mepolizumabą poveikio mepolizumabo farmakokinetikai ar farmakodinamikai daugumos pacientų organizme nebuvo ir antikūnų titrų koreliacinio ryšio su eozinofilų kiekio kraujyje pokyčių nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas

Sunki eozinofilinė astma

Mepolizumabo veiksmingumas gydant tikslinę tiriamųjų, sergančių sunkia atsparia eozinofiline astma, grupę, buvo įvertintas 3 atsitiktinių imčių dvigubai koduotų paralelinių grupių 24-52 savaites trukusių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 12 metų ir vyresni pacientai, metu. Šių pacientų būklė arba ir toliau buvo nekontroliuojama (ne mažiau kaip du sunkūs paūmėjimai per praėjusius 12 mėnesių) taikant šiuo metu įprastą priežiūrą, įskaitant bent jau dideles įkvėpiamųjų kortikosteroidų (IKS) dozes kartu su papildomo palaikomojo gydymo vaistiniais preparatais, arba jie buvo priklausomi nuo sisteminio poveikio kortikosteroidų. Kaip papildomas palaikomasis gydymas buvo skiriami ilgai veikiantieji beta₂ adrenerginių receptorių agonistai (IVBA), leukotrienų veiklą modifikuojantieji vaistiniai preparatai, ilgai veikiantieji muskarininių receptorių antagonistai (IVMA), teofilinas ir geriamieji kortikosteroidai (GKS).

Dviejuose paūmėjimų tyrimuose MEA112997 ir MEA115588 iš viso dalyvavo 1 192 pacientai, 60 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, vidutinis pacientų amžius buvo 49 metai (kitimo sritis: 12-82 metai). Pacientų, kuriems buvo taikytas palaikomasis gydymas GKS, dalis buvo atitinkamai 31 % ir 24 %. Pacientai turėjo turėti dviejų ar daugiau sunkių astmos paūmėjimų, dėl kurių prireikė gydyti geriamaisiais arba sisteminio poveikio kortikosteroidais, per praėjusius 12 mėnesių istoriją ir sumažėjusią pradinę plaučių funkciją (suaugusiųjų FEV₁ prieš bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimą turėjo būti < 80 %, o paauglių – < 90 %). Pacientai per praėjusius metus buvo patyrę vidutiniškai 3,6 paūmėjimų, o jų vidutinis numatytasis FEV₁ prieš bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimą buvo 60 %. Pacientai tyrimo metu ir toliau vartojo anksčiau vartotus vaistinius preparatus astmai gydyti.

Į geriamųjų kortikosteroidų vartojimo sumažinimo tyrimą MEA115575 iš viso buvo įtraukti 135 pacientai (55 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, vidutinis pacientų amžius buvo 50 metų), kurie kiekvieną dieną vartojo GKS (5-35 mg per parą) ir didelę IKS dozę kartu su papildomam palaikomajam gydymui vartojamu vaistiniu preparatu.

Dozės ribų nustatymo, atsižvelgiant į veiksmingumą, MEA112997 (DREAM) tyrimas

Daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo paralelinių grupių 52 savaites trukusio tyrimo MEA112997, kuriame dalyvavo 616 sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių pacientų, duomenimis, į veną leidžiant 75 mg, 250 mg arba 750 mg mepolizumabo dozes, mepolizumabas, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino kliniškai reikšmingus astmos paūmėjimus (apibūdinamus astmos pasunkėjimu, dėl kurio tenka vartoti geriamuosius ar sisteminio poveikio kortikosteroidus ir (arba) gydytis lignonine, ir (arba) kreiptis į skubios medicininės pagalbos skyrių) (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Kliniškai reikšmingų paūmėjimų dažnis 52-ąją savaitę numatytų gydyti pacientų grupėje

	Mepolizumabas į veną			Placebas
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Paūmėjimų dažnis per metus	1,24	1,46	1,15	2,40
Procentinis sumažėjimas	48 %	39 %	52 %	
Santykinė rizika (95 % PI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-reikšmė	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Paūmėjimų mažinimo MEA115588 (MENSA) tyrimas

Daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas paralelinių grupių tyrimas MEA115588 įvertino papildomo gydymo mepolizumabu veiksmingumą ir saugumą 576 pacientams, sergantiems sunkia atsparia eozinofiline astma, kuri apibūdinama 150 ląstelių/μl ar didesniu eozinofilų

kiekiu pacientų periferiniame kraujyje gydymo pradžioje arba 300 ląstelių/ μ l ar didesniu eozinofilų kiekiu periferiniame kraujyje per praėjusius 12 mėnesių.

Pacientams 32 savaites kas 4 savaites buvo suleidžiama 100 mg mepolizumabo dozė po oda, 75 mg mepolizumabo dozė į veną arba placebo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingas astmos paūmėjimų dažnio sumažėjimas ir jis abiejose gydymo mepolizumabu grupėse, palyginti su placebo, buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). Antroje (2) lentelėje pateikti duomenys apie pagrindinę ir antrines vertinamasias baigtis pacientams, gydytiems mepolizumabu po oda arba vartojusiems placebo.

2 lentelė. Tyrimo duomenys apie pagrindinę ir antrines vertinamasias baigtis 32-ąją savaitę numatytų gydyti pacientų grupėje (MEA115588)

	100 mg mepolizumabo (po oda) N= 194	Placebas N = 191
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Kliniškai reikšmingų paūmėjimo epizodų dažnis		
Paūmėjimo epizodų dažnis per metus	0,83	1,74
Procentinis sumažėjimas Santykinė rizika (95 % PI)	53 % 0,47 (0,35, 0,64)	-
p-reikšmė	< 0,001	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Paūmėjimo epizodų, kuriuos reikia gydyti ligoninėje arba dėl kurių reikia apsilankyti skubios pagalbos skyriuje, dažnis		
Paūmėjimų dažnis per metus	0,08	0,20
Procentinis sumažėjimas Santykinė rizika (95 % PI)	61 % 0,39 (0,18, 0,83)	—
p-reikšmė	0,015	
Paūmėjimo epizodų, kuriuos reikia gydyti ligoninėje, dažnis		
Paūmėjimų dažnis per metus	0,03	0,10
Procentinis sumažėjimas Santykinė rizika (95 % PI)	69 % 0,31 (0,11, 0,91)	—
p- reikšmė	0,034	
<i>FEV₁</i> (ml) prieš bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimą 32-ąją savaitę		
Pradinis (SN)	1 730 (659)	1 860 (631)
Vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu (SP)	183 (31)	86 (31)
Skirtumas (mepolizumabas, palyginti su placebo)	98	
95 % PI	(11, 184)	
p-reikšmė	0,028	
St. George klausimynas kvėpavimo organų funkcijai įvertinti (angl. <i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i>) 32-ąją savaitę		
Pradinis (SN)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu (SP)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)

Skirtumas (mepolizumabas, palyginti su placebo)	-7,0	
95 % PI	(-10,2, -3,8)	
p-reikšmė	< 0,001	

Paūmėjimų dažnio sumažėjimas pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje

Trečioje (3) lentelėje yra pateikti dviejų paūmėjimų tyrimų (MEA112997 ir MEA115588) visų duomenų, atsižvelgiant į pradinį eozinofilų kiekį kraujyje, analizės duomenys. Paūmėjimai placebo grupėje dažnėjo, didėjant pradiniam eozinofilų kiekiui kraujyje. Pacientams, kuriems buvo didesnis eozinofilų kiekis kraujyje, atvejų dažnio sumažėjimas vartojant mepolizumabą buvo didesnis.

3 lentelė. Bendra kliniškai reikšmingų paūmėjimų dažnio pacientams, sergantiems sunkios eigos atsparia eozinofiline astma, analizė, atsižvelgiant į pradinį eozinofilų kiekį kraujyje

	Mepolizumabas 75 mg į veną / 100 mg po oda N = 538	Placebas N = 346
MEA112997+MEA115588		
< 150 ląstelių/μl		
n	123	66
Paūmėjimų dažnis per metus	1,16	1,73
Mepolizumabas, palyginti su placebo		
Santykinė rizika (95 % PI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
Nuo 150 iki < 300 ląstelių/μl		
n	139	86
Paūmėjimų dažnis per metus	1,01	1,41
Mepolizumabas, palyginti su placebo		
Santykinė rizika (95 % PI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
Nuo 300 iki < 500 ląstelių/μl		
n	109	76
Paūmėjimų dažnis per metus	1,02	1,64
Mepolizumabas, palyginti su placebo		
Santykinė rizika (95 % PI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥ 500 ląstelių/μl		
n	162	116
Paūmėjimų dažnis per metus	0,67	2,49
Mepolizumabas, palyginti su placebo		
Santykinė rizika (95 % PI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Geriamųjų kortikosteroidų vartojimo mažinimo MEA115575 (SIRIUS) tyrimas

MEA115575 tyrimo metu buvo įvertinta 100 mg mepolizumabo vartojimo po oda poveikis, mažinant palaikomojo gydymo geriamųjų kortikosteroidų (GKS) poreikį, siekiant išlaikyti astmos kontrolę tiriamiesiems, sergantiems sunkia atsparia eozinofiline astma. Eozinofilų kiekis pacientų periferiniame kraujyje buvo $\geq 150/\mu\text{l}$ pradedant tyrimą arba per praėjusius 12 mėnesių iki atrankos eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje buvo $\geq 300/\mu\text{l}$. Pacientams gydymo laikotarpiu buvo skirtas gydymas mepolizumabu arba placebo kas 4 savaites. Pacientai tyrimo metu ir toliau vartojo anksčiau vartotus vaistinius preparatus astmai gydyti, išskyrus GKS dozę, kuri dozės mažinimo fazės metu (4-20 savaitėmis) kas 4 savaites buvo mažinama tol, kol buvo išlaikomas astmos kontroliavimas.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 135 pacientai: vidutinis jų amžius buvo 50 metų, 55 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties ir 48 % buvo gydyti geriamaisiais steroidais ne trumpiau kaip 5 metus. Pradinė vidutinė prednizonui ekvivalentiška dozė buvo maždaug 13 mg per parą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis GKS paros dozės sumažinimas (20-24 savaitę), išlaikant astmos suvaldymą vartojamomis apibrėžto sumažinimo kategorijų dozėmis (žr. 4 lentelę). Prieš tyrimą apibrėžtos kategorijos buvo procentinis dozės sumažinimas nuo 90-100 % iki nesumažintos prednizono dozės pasibaigus optimizacijos fazei. Skirtumas vartojant mepolizumą, palyginti su placebo, buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,008$).

4 lentelė. MEA115575 tyrimo duomenys apie pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis

	Numatytųjų gydyti pacientų populiacija	
	100 mg mepolizumabo (po oda) N = 69	Placebas N = 66
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
GKS dozės procentinis sumažinimas, palyginti su pradine doze (20-24 savaitės)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
GKS dozė nesumažinta / nepakankama astmos kontrolė / gydymo nutraukimas	25 (36 %)	37 (56 %)
Šansų santykis (95 % PI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-reikšmė	0,008	
Antrinės vertinamosios baigtys (20-24 savaitės)		
GKS dozės sumažinimas iki 0 mg per parą	10 (14 %)	5 (8 %)
Šansų santykis (95 % PI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-reikšmė	0,414	
GKS paros dozės sumažinimas iki ≤ 5 mg per parą	37 (54 %)	21 (32 %)
Šansų santykis (95 % PI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-reikšmė	0,025	
GKS paros dozės % sumažinimo mediana, palyginti su pradine (95 % PI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Skirtumo mediana (95 % PI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-reikšmė	0,007	

Sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių pacientų gydymo pratęsimo atviru būdu MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) ir 201312 (COSMEX) tyrimai

Sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių pacientų ($n = 998$) gydymo mepolizumabu ilgalaikio veiksmingumo duomenys, gauti atviru būdu atliktų pratęsimo MEA115666, MEA115661 ir 201312 tyrimų metu per laikotarpį, kurio mediana 2,8 metai (kitimo sritis nuo 4 savaičių iki 4,5 metų), paprastai atitiko 3 placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenis.

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSsNP)

205687 tyrimas (SYNAPSE) buvo 52 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinti 407 LRSsNP sergantys pacientai, kurių amžius 18 metų ir daugiau.

Reikalauta, kad į tyrimą įtrauktų pacientų nosies užgulimo simptomas pagal vaizdinę analoginę skalę (VAS) siektų > 5 balus iš daugiausiai 10 galimų, bendrasis balas pagal VAS simptomų skalę būtų > 7 iš daugiausiai 10 galimų, o abipusis endoskopinio vertinimo NP balas būtų ≥ 5 iš daugiausiai 8 galimų (kai kiekviena nosies ertmė įvertinta ne mažiau kaip 2 balais). Pacientai taip pat turėjo turėti bent vienos anksčiau atliktos nosies polipų chirurginės operacijos anamnezę per pastaruosius 10 metų.

Pagrindinės pradinės charakteristikos: bendras endoskopinio NP balo vidurkis (SN) 5,5 (1,29), nosies obstrukcijos VAS balo vidurkis (SN) 9,0 (0,83), bendras VAS simptomų balo vidurkis (SN) 9,1 (0,74), kvapo praradimo VAS balo vidurkis (SN) 9,7 (0,72) ir Ančių-nosies baigčių testo (SNOT-22) vidurkis (SN) 64,1 (18,32). Geometrinis eozinofilų vidurkis buvo 390 ląstelių/ml (95 % PI: 360, 420). Be to, 27 % pacientų sirgo nuo aspirino paūmėjusia kvėpavimo takų liga (angl. *Aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD), o 48 % pacientų buvo atliktas bent 1 GSK kursas LRSsNP per pastaruosius 12 mėnesių.

Pacientams, papildomai prie foninės į nosį vartojamų kortikosteroidų terapijos, kas 4 savaitės po oda leistos 100 mg mepolizumabo dozės arba placebo.

Papildomos pirminės vertinamosios baigtys buvo bendrojo endoskopinio NP vertinimo pokytis 52-ąją savaitę, palyginti su pradiniu vertinimu, ir nosies užgulimo vertinimo pagal VAS balų pokytis 49-52 savaitėmis, palyginti su pradiniu vertinimu. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmosios NP chirurginės operacijos per 52 savaites (chirurginė operacija apibūdinta kaip bet kokia procedūra, kuriai naudojami instrumentai ir nosies ertmėje atliekamas pjūvis bei šalinamas audinys (pvz., polipektomija)). Mepolizumabą vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingai didesnis pagerėjimas (sumažėjimas) pagal bendrąjį endoskopinio NP vertinimo balą 52-ąją savaitę ir vertinant nosies užsikimšimą pagal VAS balą per 49–52 savaites, palyginti su placebo; be to, vertinant visas antrines baigtis, gydymas mepolizumabu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis (žr. 5 lentelę ir 1 pav.).

5 lentelė. Pirminių ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatų santrauka (numatyta gydyti populiacija)

	Placebas (N = 201)	Mepolizumabas 100 mg s.c. (N = 206)
Papildomos pirminės vertinamosios baigtys		
Bendrasis endoskopinio vertinimo balas 52-ąją savaitę^a		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana p-reikšmė ^b	0,0	-1,0 <0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Patyrę pagerėjimą ≥ 1 tašku, n (%)	57 (28)	104 (50)
Patyrę pagerėjimą ≥ 2 taškais, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nosies užgulimo vertinimas pagal VAS balus (nuo 49 iki 52 savaitės)^a		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana p-reikšmė ^b	-0,82	-4,41 <0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Patyrusieji pagerėjimą > 1 tašku, n (%)	100 (50)	146 (71)
Patyrusieji pagerėjimą ≥ 3 taškais, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis		
Laikas iki pirmosios nosies polipų chirurginės operacijos		
Dalyviai, kuriems atlikta operacija	46 (23)	18 (9)
Rizikos santykis (mepolizumabas / placebo) (95 % PI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-reikšmė ^e		0,003
Kitos antrinės vertinamosios baigtys		
Bendrasis vertinimas pagal VAS balus (nuo 49 iki 52 savaitės)^a		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana p-reikšmė ^b	-0,90	-4,48 <0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Patyrę pagerėjimą $\geq 2,5$ taškų, n (%) ^f	40	64
Bendrasis vertinimas pagal SNOT-22 rezultatą 52-ąją savaitę^{a, g}		
n	198	205
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana p-reikšmė ^b	-14,0	-30,0 <0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Patyrę pagerėjimą ≥ 28 taškais, n (%) ^f	32	54

Pacientai, kuriems iki 52-osios savaitės reikėjo skirti sisteminių kortikosteroidų nosies polipams gydyti		
Pacientų, kuriems skirtas ≥ 1 kursas, skaičius	74 (37)	52 (25)
Šansų santykis, palyginti su placebo (95% PI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-reikšmė ^h		0,020
Sudėtinis vertinimas pagal VAS balus ir nosies simptomus (nuo 49 iki 52 savaitės)^{a, i}		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana	-0,89	-3,96
p-reikšmė ^b		<0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Patyrusieji pagerėjimą ≥ 2 taškais, n (%) ^f	40	66
Uoslės praradimas pagal VAS balus (nuo 49 iki 52 savaitės)^a		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana	0,00	-0,53
p-reikšmė ^b		<0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Patyrę pagerėjimą ≥ 3 taškais, n (%) ^f	19	36

^a Pacientai, kuriems nosies chirurginė operacija / sinuplastika atlikta prieš vizitą, vertino savo blogiausią būseną prieš nosies chirurginę operaciją / sinuplastiką. Nutraukę dalyvavimą tyrime neatlikus nosies chirurginės operacijos / sinuplastikos vertino blogiausią būseną prieš pasitraukiant iš tyrimo.

^b Remiantis Vilkoksono (*Wilcoxon*) logranginiu suminiu testu.

^c Kvantilinė regresija naudojant šias kovariantes: gydymo grupę, geografinę sritį, pradinio vertinimo balas ir pradinio eozinofilų kraujyje skaičiaus log(e) vertę.

^d Atliekant šį vertinimą, reikšmingu laikytas nosies užgulimo pagerėjimas tam pačiam pacientui trimis balais pagal VAS.

^e Apskaičiuota taikant Kokso (*Cox*) proporcinį pavojingumo modelį ir naudojant šias kovariantes: gydymo grupę, geografinis regionas, bendrasis pradinis endoskopinio vertinimo balas (nagrinėtas centralizuotai), pradinis nosies užgulimas pagal VAS, pradinio eozinofilų kraujyje skaičiaus log(e) vertė ir anksčiau atliktų chirurginių operacijų skaičius (1, 2, > 2 kaip ranginis kintamasis).

^f Pagerėjimo slenksčiu laikytas reikšmingas šios vertės pagerėjimas tam pačiam pacientui.

^g Pagerėjimas vertinant visas 6 simptomų ir poveikio, susijusio su LRSsNP, sritis.

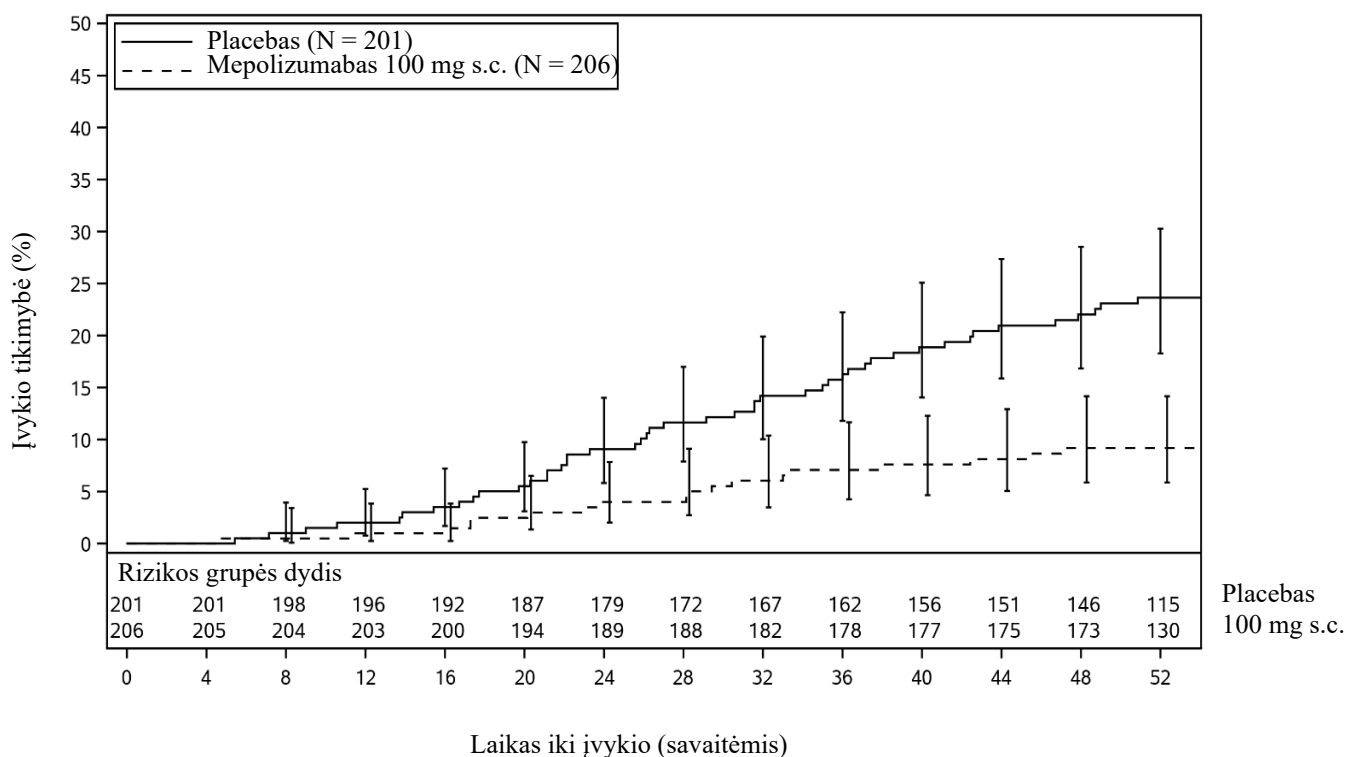
^h Analizei taikytas logistinės regresijos modelis naudojant šias kovariantes: gydymo grupę, geografinis regionas, GKS kursų skaičius NP gydyti per pastaruosius 12 mėnesių (0, 1, > 1 kaip ranginis kintamasis), bendrasis pradinis endoskopinio nosies polipų vertinimo balas (nagrinėtas centralizuotai), pradinis nosies užgulimo vertinimas pagal VAS balus ir pradinio eozinofilų kraujyje skaičiaus log(e) vertę.

ⁱ Sudėtinis VAS balas vertinant nosies užgulimą, išskyras iš nosies, gleivės gerklėje ir uoslės pojūčio praradimą.

Laikas iki pirmosios NP chirurginės operacijos

52 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu mepolizumabo grupės pacientams nustatyta mažesnė tikimybė atlikti NP chirurginę operaciją nei placebo grupės pacientams. Chirurginės operacijos rizika gydymo laikotarpiu buvo reikšmingai 57 % mažesnė pacientams, gydytiems mepolizumabu, palyginti su placebo (rizikos santykis: 0,43; 95 % PI 0,25; 0,76; p = 0,003).

1 pav. Laiko iki pirmosios nosies polipų operacijos Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivė



Aposteriorinė (*post-hoc*) pacientų, kuriems atlikta chirurginė operacija, duomenų analizė parodė 61 % chirurginės operacijos tikimybės sumažėjimą, palyginti su placebo (RS: 0,39; 95 % PI: 0,21; 0,72; $p = 0,003$).

LRSsNP sergantys pacientai, kartu sergantys astma

289 (71 %) pacientų, kartu sergančių astma, pagal iš anksto nustatytus kriterijus atliktos analizės parodė pagerėjimus pagal papildomas pagrindines vertinamąsias baigtis, kurie atitiko bendrosios populiacijos duomenis, nustatytus pacientams, vartojusiems 100 mg mepolizumabo, palyginti su placebo. Šiems pacientams nuo pradinio vertinimo iki 52-osios savaitės vartojant 100 mg mepolizumabo, palyginti su placebo, taip pat nustatytas didesnis astmos kontrolės pagerėjimas, išmatuotas pagal astmos kontrolės klausimyną (angl. *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5)) (pokyčio mediana atitinkamai (Q1, Q3) lygi -0,80 (-2,20; 0,00) ir 0,00 (-1,10; 0,20)).

Eozinofilinė granulimatozė su poliangitu (EGPA)

MEA115921 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 52 savaitės trukmės tyrimas, kuriuo vertinti 136 EGPA sergantys suaugę pacientai, turėję recidyvuojančios arba atsparios ligos anamnezę, kuriems taikyta stabilios dozės geriamųjų kortikosteroidų (GKS) terapija (nuo $\geq 7,5$ iki ≤ 50 mg prednizolono / prednizono per parą) kartu su imunosupresine terapija (išskyrus ciklofosfamidą) arba be jos. Kita standartinė foninė terapija tyrimo metu buvo leidžiama. Penkiasdešimt trys procentai ($n = 72$) pacientų taip pat kartu vartojo stabilias imunosupresantų dozes. MEA115921 tyrime nedalyvavo pacientai, kuriems nustatyta organus pažeidžianti arba pavojinga gyvybei EGPA.

Pacientams, papildomai prie foninės prednizolono / prednizono terapijos (su imunosupresine terapija arba be jos), kas 4 savaitės po oda leistos 300 mg mepolizumabo dozės arba placebo. GKS dozė palaipsniui mažinta tyrėjo nuožiūra.

Remisija

Papildomos pirminės vertinamosios baigtys buvo bendrasis remisijos trukmės pailgėjimas; remisija apibūdinta Birmingemo vaskulito aktyvumo skalės (BVAS) balas = 0 plus prednizolono / prednizono

dozė ≤ 4 mg per parą ir remisiją pasiekusių pacientų proporcinė dalis 36-ąją ir 48-ąją gydymo savaitėmis. BVAS = 0 reiškia, kad aktyvaus vaskulito nestebima.

300 mg mepolizumabo vartojusiems pacientams, palyginti su placebo grupe, remisijos trukmės pailgėjimas buvo reikšmingai didesnis. Be to, palyginti su placebo, reikšmingai didesnė procentinė dalis pacientų, vartojusių 300 mg mepolizumabo, pasiekė remisiją 36-ąją ir 48-ąją savaitėmis (6 lentelė).

Vertinant abi papildomas pirmines vertinamąsias baigtis, gydymo 300 mg mepolizumabu naudingas poveikis, palyginti su placebo, stebėtas nepriklausomai nuo to, ar pacientams kartu su foniniu gydymu kortikosteroidais taikyta imunosupresinė terapija.

Atsižvelgiant į antrinės vertinamosios baigties remisijos apibrėžtį (BVAS = 0 plus $\leq 7,5$ mg prednizolono / prednizono per parą), 300 mg mepolizumabo vartojantiems pacientams taip pat nustatytas reikšmingai didesnis remisijos trukmės pailgėjimas ($p < 0,001$) ir didesnė proporcinė dalis pacientų buvo pasiekę remisiją 36-ąją ir 48-ąją savaitėmis ($p < 0,001$), palyginti su placebo.

6 lentelė. Papildomų pirminių vertinamųjų baigčių analizės

	Pacientų skaičius (%)	
	Placebas N = 68	Mepolizumabas 300 mg N = 68
Remisijos trukmės pailgėjimas po 52 savaičių		
0	55 (81)	32 (47)
nuo > 0 iki < 12 savaičių	8 (12)	8 (12)
nuo 12 iki < 24 savaičių	3 (4)	9 (13)
nuo 24 iki < 36 savaičių	0	10 (15)
≥ 36 savaitės	2 (3)	9 (13)
Šansų santykis (mepolizumabas / placebo)		5,91
95 % PI	---	2,68; 13,03
p-reikšmė	---	< 0,001
Remisijos būklės pacientai 36-ąją ir 48-ąją savaitėmis	2 (3)	22 (32)
Šansų santykis (mepolizumabas / placebo)		16,74
95 % PI	---	3,61; 77,56
p-reikšmė	---	< 0,001

> 1 šansų santykis rodo mepolizumabo pranašumą. Remisija: BVAS = 0 ir GKS dozė ≤ 4 mg per parą.

Paūmėjimas

Palyginti su placebo, laikas iki pirmojo paūmėjimo 300 mg mepolizumabo vartojusių pacientų grupėje buvo reikšmingai ilgesnis ($p < 0,001$). Be to, mepolizumabą vartojantiems pacientams 50 % sumažėjo metinis paūmėjimų dažnis, palyginti su placebo: atitinkamai 1,14 palyginus su 2,27.

Geriamųjų kortikosteroidų vartojimo mažinimas

Nuo 48 iki 52 savaitės mepolizumabu gydyti pacientai vartojo reikšmingai mažesnes vidutines GKS paros dozes, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Laikotarpiu nuo 48 iki 52 savaitės, 59 % ir 44 % mepolizumabą vartojusių pacientų GKS paros dozė buvo sumažinta iki atitinkamai $\leq 7,5$ mg ir ≤ 4 mg, palyginti su 33 % ir 7 % placebo grupėje. 18 % pacientų mepolizumabo grupėje pavyko palaipsniui visiškai nutraukti GKS vartojimą, palyginti su 3 % placebo grupėje.

Astmos kontrolės klausimynas 6 (angl. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ-6)

Nuo 49 iki 52 savaitės mepolizumabu gydytiems pacientams reikšmingai pagerėjo vidutinis ACQ-6 rodiklis, palyginti su placebo vartojusiais pacientais.

Hipereozinofilinis sindromas (HES)

200622 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 32 savaičių trukmės tyrimas, kuriuo vertinti 108 HES sergantys pacientai, kurių amžius ≥ 12 metų. Pacientams kas 4 savaitės po oda leistos 300 mg mepolizumabo dozės arba placebo ir toliau tęstas HES gydymas. 200622 tyrimo metu HES terapija taip pat apėmė GKS, imunosupresantus, citotoksinę terapiją arba kitas simptomines terapijas, susijusias su HES, pvz., omeprazolą.

Į tyrimą įtraukti pacientai buvo patyrę bent du HES paūmėjimus per pastaruosius 12 mėnesių ir jiems atrenkamojo tikrinimo metu kraujyje nustatytas $\geq 1\,000$ ląstelių/ μ l eozinofilų skaičius. Į tyrimą nepateko FIP1L1-PDGFR α kinazės atžvilgiu teigiami pacientai.

Pirminė vertinamoji 200622 tyrimo baigtis buvo pacientų, patyrusių HES paūmėjimą per 32 savaičių gydymo laikotarpį, procentinė dalis. HES paūmėjimas apibūdintas kaip HES klinikinių požymių ir simptomų pablogėjimas, dėl kurio reikėjo padidinti GKS dozę arba padidinti citotoksinių ar imunosupresinių HES vaistinių preparatų dozę / pradėti gydymą jais, arba skirti koduotą veiklų GKS preparatą dėl padidėjusio eozinofilų skaičiaus kraujyje (≥ 2 atvejais).

Pirminėje analizėje lyginti patyrusių HES paūmėjimą arba pašalintų iš tyrimo pacientų duomenys mepolizumabo ir placebo grupėse. Per 32 savaičių gydymo laikotarpį, 50 % mažiau pacientų, vartojusių 300 mg mepolizumabo, patyrė HES paūmėjimą arba buvo pašalinti iš tyrimo, palyginti su placebo; atitinkamai 28 %, palyginti su 56 % (ŠS 0,28; 95 % PI: 0,12; 0,64) (žr. 7 lentelę).

Antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmojo HES paūmėjimo, HES paūmėjimą laikotarpiu nuo 20 iki 32 savaitės patyrusių pacientų proporcinė dalis, HES paūmėjimų dažnis ir nuovargio sunkumo pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu. Visų antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai buvo statistiškai reikšmingi ir patvirtino pirminę vertinamąją baigtį (žr. 2 pav ir 8 lentelę).

7 lentelė. Numatytos gydyti populiacijos pirminės vertinamosios baigties rezultatai / analizė (200622 tyrimas)

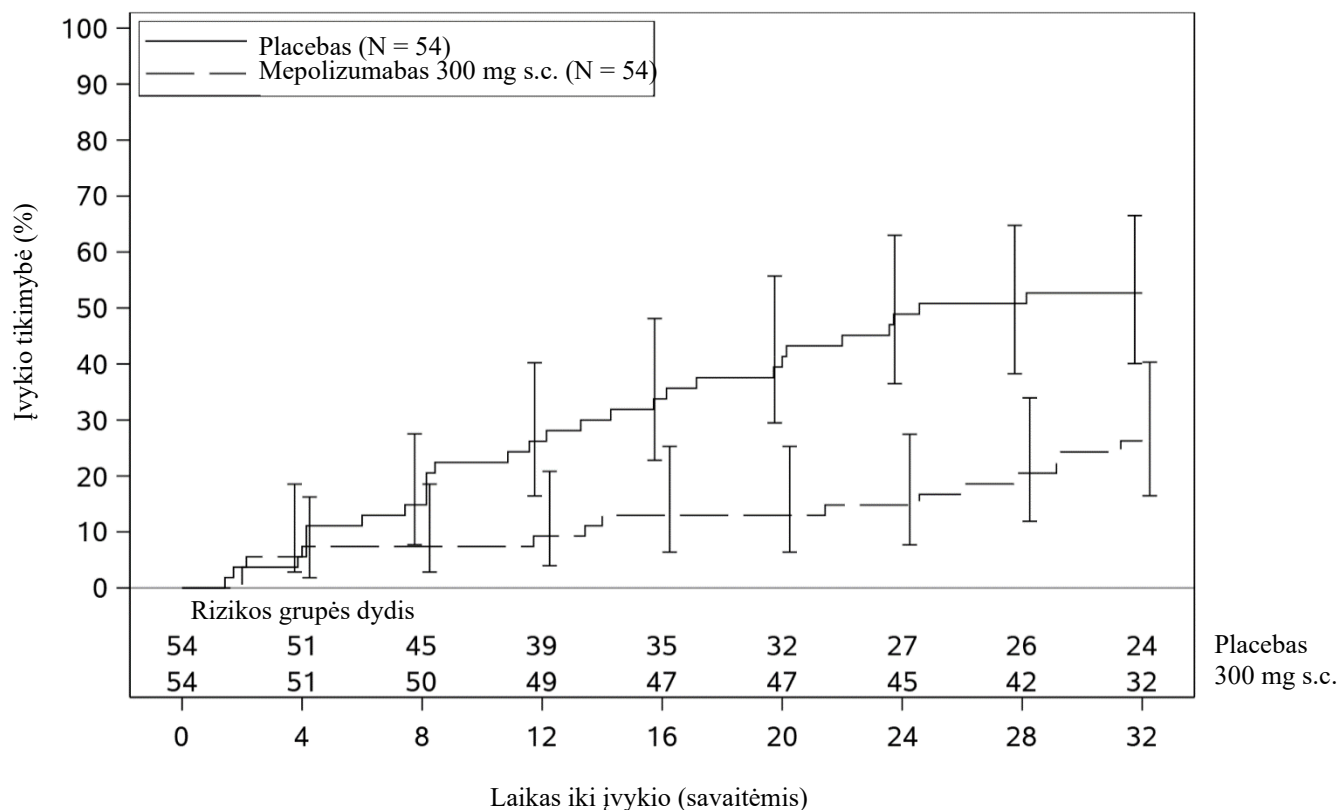
	Mepolizumabas 300 mg N = 54	Placebas N = 54
HES paūmėjimą patyrusių pacientų proporcinė dalis		
≥ 1 HES paūmėjimą patyrę arba iš tyrimo pašalinti pacientai (%)	15 (28)	30 (56)
≥ 1 HES paūmėjimą patyrę pacientai (%)	14 (26)	28 (52)
HES paūmėjimo nepatyrę pacientai, pašalinti iš tyrimo (%)	1 (2)	2 (4)
Šansų santykis (95 % PI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p-reikšmė pagal CMH	0,002	

CMH = Kočrano-Mantelio-Henzelio (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testas

Laikas iki pirmojo paūmėjimo

300 mg mepolizumabo vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki pirmojo HES paūmėjimo, palyginti su placebo. Pirmojo HES paūmėjimo rizika gydymo laikotarpiu buvo 66 % mažesnė pacientams, gydytiems mepolizumabu, palyginti su placebo (rizikos santykis: 0,34; 95 % PI 0,18; 0,67; $p = 0,002$).

2 pav. Laiko iki pirmojo HES paūmėjimo Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivė



8 lentelė. Numatytos gydyti populiacijos antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai (200622 tyrimas)

	Mepolizumabas 300 mg N = 54	Placebas N = 54
HES paūmėjimai per 20-ąją savaitę ir iki 32-osios savaitės (imtinai)		
≥ 1 HES paūmėjimą patyrę arba iš tyrimo pašalinti pacientai (%)	9 (17)	19 (35)
Šansų santykis (95 % PI)	0,33 (0,13; 0,85)	
p-reikšmė pagal CMH	0,02	
HES paūmėjimų dažnis		
Apskaičiuotasis vidutinis dažnis per metus	0,50	1,46
Santykinis dažnis (95 % PI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p- reikšmė pagal Vilkoksono logranginį suminį testą	0,002	
Nuovargio sunkumo pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, pagal glaustojo nuovargio aprašo (angl. <i>Brief Fatigue Inventory</i> , BFI) 3-ąjį punktą (sunkiausias nuovargio lygis per pastarąsias 24 valandas) 32-ąją savaitę ^b		
BFI 3-iojo punkto įverčio pokyčio mediana	–0,66	0,32
Palyginimo (mepolizumabo su placebo) p-reikšmė pagal Vilkoksono logranginį suminį testą	0,036	

^a < 1 santykinis dažnis rodo mepolizumabo pranašumą.

^b pacientų, kurių duomenų nebuvo, į analizę įtraukta prasčiausia stebėta vertė. BFI 3-iojo punkto skalė: nuo 0 = nuovargio nėra iki 10 = sunkiausias įsivaizduojamas nuovargis

CMH = Kočrano-Mantelio-Henzelio (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testas

Atvirasis tęsinys (OLE)

205203 tyrimas buvo 20 savaičių atvirasis 200622 tyrimo tęsinys. HES terapiją leista koreguoti pagal vietos sveikatos priežiūros standartus, tęsiant palaikomąjį gydymą mepolizumabu 300 mg, nuo 4-osios savaitės. Pacientams, tęsusiems gydymą mepolizumabu 205203 tyrime, šio tyrimo metu išliko 200622 tyrime nustatytas gydymo mepolizumabu poveikis mažinant HES paūmėjimus ir 47 iš 50 (94 %) pacientų paūmėjimo nepatyrė.

28 % iš 72 pacientų, kuriems OLE tyrimo 0–4 savaitėmis reikėjo GKS, pasiekė GKS paros dozės vidurkio sumažinimą ≥ 50 % nuo 16-osios iki 20-osios savaičių.

Vaikų populiacija

Sunki atspari eozinofilinė astma

MEA115588 tyrime ir dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame 200862 tyrime dalyvavo 34 paaugliai (nuo 12 iki 17 metų). Dvylika iš šių 34 tiriamųjų vartojo placebo, 9 buvo leidžiama 75 mg mepolizumabo dozė į veną ir 13 buvo leidžiama 100 mg dozė po oda. Remiantis jungtine šių tyrimų duomenų analize, paaugliams po gydymo mepolizumabu buvo nustatytas kliniškai reikšmingų paūmėjimų sumažėjimas 40 %, palyginti su placebo (santykinė rizika 0,60; 95 % PI: 0,17, 2,10).

Eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA)

Klinikinių duomenų apie 6–17 metų vaikus ir paauglius nėra.

HES

Į 200622 tyrimą įtraukti keturi paaugliai (12–17 metų amžiaus); vienas paauglys vartojo 300 mg mepolizumabo, o 3 paaugliai – placebo, gydymą tęsiant 32 savaites. Vienam mepolizumabu gydytam paaugliui 32 savaičių trukmės 200622 tyrime HES nepaūmėjo. Visi 4 paaugliai, baigę 200622 tyrimą, toliau dalyvavo 20 savaičių atvirajame tęsiniame 205203 tyrime, kurio metu HES paūmėjimą patyrė vienas iš 4 paauglių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suleidus vaistinio preparato dozę po astma ir LRSsNP sergančių pacientų oda, dozių intervale nuo 12,5 mg iki 250 mg buvo stebėta beveik proporcinga dozei mepolizumabo farmakokinetika. Po oda suleidus 300 mg mepolizumabo sudarė maždaug tris kartus didesnę sisteminę ekspoziciją, nei suleidus 100 mg mepolizumabo. Suleidus vienkartinę 100 mg dozę po sveikų tiriamųjų oda, skirtingų mepolizumabo formų sisteminė ekspozicija buvo panaši.

Absorbcija

Suleidus vaistinio preparato dozę po sveikų tiriamųjų ar astma sergančių pacientų oda, mepolizumabas buvo lėtai absorbuojamas, laikotarpio, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), medianos kitimo sritis buvo nuo 4 iki 8 parų.

Suleidus vieną vaistinio preparato dozę po sveikų savanorių pilvo, šlaunies ar rankos oda, absoliutus mepolizumabo biologinis prieinamumas buvo atitinkamai 64 %, 71 % ir 75 %. Absoliutus po rankos oda leidžiamo mepolizumabo biologinis prieinamumas astma sergančių pacientų organizme kito 74–80 % ribose. Kas 4 savaites po oda leidžiant kartotines vaistinio preparato dozes, esant pusiausvyrinei apykaitai buvo stebėtas maždaug dvigubas vaistinio preparato kaupimasis.

Pasiskirstymas

Suleidus vieną vaistinio preparato dozę astma sergantiems pacientams į veną, vidutinis mepolizumabo pasiskirstymo tūris buvo nuo 55 iki 85 ml/kg.

Biotransformacija

Mepolizumabas yra humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas, kurį ardo proteoliziniai fermentai, kurie yra plačiai pasiskirstę organizme ir jų yra ne vien tik kepenų audinyje.

Eliminacija

Suleidus vieną vaistinio preparato dozę astma sergantiems pacientams į veną, vidutinis sisteminis klirensas (KL) kito nuo 1,9 iki 3,3 ml per parą/kg, vidutinis galutinis pusinio gyvavimo periodas truko maždaug 20 parų. Suleidus mepolizumabo po oda, vidutinio galutinio pusinio gyvavimo periodo ($t_{1/2}$) kitimo sritis buvo nuo 16 iki 22 parų. Farmakokinetikos populiacijoje analizė parodė, kad klirensas iš sisteminės kraujotakos buvo 3,1 ml per parą/kg.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Visų klinikinių tyrimų metu sukaupti duomenys apie farmakokinetiką senyvų pacientų (≥ 65 metų) organizme yra riboti (N = 90). Vis dėlto, remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, požymių, kurie rodytų amžiaus įtaką mepolizumabo farmakokinetikai pacientų nuo 12 iki 82 metų organizme, nebuvo.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų, įvertinančių inkstų funkcijos sutrikimo įtaką mepolizumabo farmakokinetikai, neatlikta. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, dozės keisti pacientams, kurių kreatinino klirenso rodmenys yra 50-80 ml/min. ribose, nereikia. Duomenys apie pacientus, kurių kreatinino klirenso rodmenys yra < 50 ml/min., yra riboti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų, įvertinančių kepenų funkcijos sutrikimo įtaką mepolizumabo farmakokinetikai, neatlikta. Kadangi mepolizumabas yra suardomas plačiai pasiskirsčiusių proteolizinių fermentų, kurių yra ne vien tik kepenų audinyje, nesitikima, kad kepenų funkcijos pokyčiai darytų kokią nors įtaką mepolizumabo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Sunki eozinofilinė astma ir HES

Duomenų apie farmakokinetiką vaikų populiacijos pacientų (59 pacientams buvo diagnozuotas eozinofilinis ezofagitas, 55 pacientai sirgo sunkia atsparia eozinofiline astma, o 1 pacientas – HES) organizme yra nedaug. Į veną suleisto mepolizumabo farmakokinetika buvo įvertinta, analizuojant farmakokinetikos populiacijoje duomenis, gautus tyrimų su 2–17 metų vaikų populiacijos pacientais, kuriems buvo diagnozuotas eozinofilinis ezofagitas, metu. Farmakokinetika vaikų populiacijos pacientų organizme buvo daugiausiai nuspėjama pagal suaugusiųjų, atsižvelgiant į kūno masę. Mepolizumabo farmakokinetika pacientų paauglių, kuriems buvo diagnozuota sunki atspari eozinofilinė astma arba HES, dalyvavusių III fazės tyrimuose, organizme atitiko suaugusiųjų (žr. 4.2 skyrių).

Farmakokinetika vaikų populiacijos nuo 6 iki 11 metų pacientų, sergančių sunkia atsparia eozinofiline astma, organizme po vaistinio preparato suleidimo po oda buvo tirta 12 savaitių trukmės atviro nekontroliuojamojo

tyrimo metu. Atsižvelgiant į kūno masę ir biologinį prieinamumą, farmakokinetikos vaikų populiacijos pacientų organizme duomenys iš esmės atitiko suaugusiųjų ir paauglių duomenis. Leidžiant po oda, buvo stebėtas visiškai absoliutus biologinis prieinamumas, palyginti su 76 % suaugusiųjų ir paauglių organizme. Ekspozicija suleidus po oda 40 mg (kai kūno masė < 40 kg) arba 100 mg (kai kūno masė ≥ 40 kg) buvo atitinkamai 1,32 ir 1,97 kartų didesnė už suaugusiųjų, kuriems buvo suleista 100 mg dozė, organizme.

Remiantis 40 mg dozės suleidimo po oda dozavimo plano kas 4 savaites nuo 6 iki 11 metų 15-70 kg kūno masės vaikams tyrimo farmakokinetikos duomenų modeliavimu ir imitavimu, galima daryti prielaidą, kad ekspozicija gydant pagal tokį dozavimo planą sudarys vidutiniškai 38 % ekspozicijos suaugusiųjų, vartojančių 100 mg dozę, organizme. Toks dozavimo planas laikomas priimtiniu dėl didelio mepolizumabo terapinio indekso.

EGPA

Mepolizumabo farmakokinetika EGPA sergantiems vaikams (nuo 6 iki 17 metų amžiaus) prognozuota taikant modeliavimo ir simuliacijos metodą, remiantis farmakokinetika sergant kitomis eozinofilinėmis ligomis. Tikimasi, kad ji atitiks stebėtą sunkia eozinofiline astma sergantiems vaikams. Prognozuojama, kad taikant rekomenduojamą dozavimo schemą, 6–11 metų vaikams, sveriantiems 15–70 kg, ekspozicija išliks maždaug 26 % vidutinės ekspozicijos suaugusiesiems, vartojantiems 300 mg.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kadangi mepolizumabas yra monokloninis antikūnas, genotoksiškumo ar kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Toksinio ir (arba) farmakologinio poveikio tyrimai su gyvūnais

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su beždžionėmis duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vaistinio preparato suleidimas beždžionėms į veną arba po oda buvo susijęs su eozinofilų kiekio periferiniame kraujyje ir plaučiuose sumažėjimu ir nesukėlė toksinio poveikio reiškinių.

Manoma, kad eozinofilai yra susiję su imuninės sistemos atsaku į kai kurias parazitines infekcijas. Su pelėmis, gydytomis anti-IL-5 antikūnais bei pelėmis, kurioms buvo genetinis IL-5 ar eozinofilų trūkumas, atlikti tyrimai neparodė galimybės pašalinti iš organizmo parazitinę infekciją sumažėjimo. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Vaisingumas

Vaisingumo ir bendrųjų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su pelėmis, atliktų vartojant analogišką antikūną, kuris slopina pelių IL-5, metu vaisingumo sutrikimo nepastebėta. Šis tyrimas neapėmė atsivedimo ir atsivestų jauniklių funkcinės būklės įvertinimo.

Nėštumas

Remiantis tyrimų su beždžionėmis duomenimis, mepolizumabas nesukėlė poveikio nėštumui arba embriono ar vaisiaus bei atsivestų jauniklių vystymuisi (įskaitant imuninę funkciją). Vidaus organų ar skeleto apsigimimų tyrimai neatlikti. Duomenys, gauti tiriant *Cynomolgus* beždžiones, rodo, kad mepolizumabas prasiskverbia per placentą. Mepolizumabo koncentracijos buvo maždaug 1,2-2,4 kartų didesnės jauniklių nei patelių organizme keletą mėnesių po atsivedimo, bet neveikė jauniklių imuninės sistemos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Dinatrio fosfatas heptahidratas
Citrinų rūgštis monohidratas
Polisorbatas 80
Dinatrio edetatas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jeigu reikia, užpildytą švirkštiklį arba užpildytą švirkštą (užpildytus švirkštus) galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne ilgiau kaip 7 paras neatidarytoje pakuotėje kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) taip, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pakuotę, kuri ne šaldytuve buvo laikoma ilgiau kaip 7 paras, reikia sunaikinti.

Užpildytą švirkštiklį arba užpildytą švirkštą (užpildytus švirkštus) reikia suleisti per 8 valandas po pakuotės atidarymo. Pakuotę, kurioje esantis vaistinis preparatas nebuvo suvartotas per 8 valandas, reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Užpildytame švirkštiklyje yra 1 ml tirpalo I tipo stiklo švirkšte su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno).

Pakuočių dydžiai
1 užpildytas švirkštiklis
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 3 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 1 švirkštiklį)
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 9 užpildyti švirkštikliai (9 pakuotės po 1 švirkštiklį)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 ml tirpalo užpildytame I tipo stiklo švirkšte su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir pasyvios apsaugos apsauginiu dangteliu.

Pakuočių dydžiai
1 užpildytas švirkštas
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 3 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 1 švirkštą)
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 9 užpildyti švirkštai (9 pakuotės po 1 švirkštą)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,4 ml tirpalo užpildytame I tipo stiklo 1 ml švirkšte su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir pasyvios apsaugos apsauginiu dangteliu.

Pakuočių dydžiai

1 užpildytas švirkštas

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 3 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 1 švirkštą)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant, tirpalą reikia apžiūrėti. Tirpalas turi būti skaidrus ar keičiantis spalvą (opalinis), bespalvis arba gelsvos ar rusvos spalvos. Tirpalo, kuris yra drumstas, pakitusios spalvos arba su dalelėmis, vartoti negalima.

Užpildytą švirkštiklį ar užpildytą švirkštą (užpildytus švirkštus) išėmus iš šaldytuvo, prieš suleidžiant Nucalą, užpildytą švirkštiklį ar užpildytą švirkštą (užpildytus švirkštus) reikia ne trumpiau kaip 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

Išsamūs užpildytame švirkštiklyje ar užpildytame švirkšte (užpildytuose švirkštuose) esančio Nucalą suleidimo po oda nurodymai pateikiami pakuotės lapelio pabaigoje.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/15/1043/003 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/15/1043/004 3 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 1 užpildytą švirkštiklį) (sudėtinė pakuotė)

EU/1/15/1043/007 9 užpildyti švirkštikliai (9 pakuotės po 1 užpildytą švirkštiklį) (sudėtinė pakuotė)

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/15/1043/005 1 užpildytas švirkštas

EU/1/15/1043/006 3 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 1 užpildytą švirkštą) (sudėtinė pakuotė)

EU/1/15/1043/008 9 užpildyti švirkštai (9 pakuotės po 1 užpildytą švirkštą) (sudėtinė pakuotė)

Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/15/1043/009 1 užpildytas švirkštas

EU/1/15/1043/010 3 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 1 užpildytą švirkštą) (sudėtinė pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. gruodžio 2 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 10 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nucala 100 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg mepolizumabo. Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

Mepolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui

Liofilizuoti (išdžiovinti užšaldant) baltos spalvos milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sunki eozinofilinė astma

Nucala yra skirtas suaugusiųjų, paauglių bei 6 metų ir vyresnių vaikų sunkios atsparios eozinofilinės astmos papildomam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSsNP)

Nucala skirtas papildomam gydymui kartu su į nosį vartojamais kortikosteroidais suaugusių pacientų, sergančių sunkiu LRSsNP, gydymui, kai nepavyksta tinkamai kontroliuoti ligos taikant sisteminę kortikosteroidų terapiją ir (arba) atlikus chirurginę operaciją.

Eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA)

Nucala skirtas papildomam gydymui 6 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia arba atsparia eozinofiline granuliomatoze su poliangitu (EGPA).

Hipereozinofilinis sindromas (HES)

Nucala skirtas papildomam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems nepakankamai kontroliuojamu hipereozinofiliniu sindromu, kai negalima identifikuoti antrinės nehematologinės priežasties (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Nucala turi skirti gydytojai, turintys sunkios atsparios eozinofilinės astmos, LRSsNP, EGPA arba HES diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Sunki eozinofilinė astma

Suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 100 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nuo 6 iki 11 metų vaikams

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 40 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent vieną kartą per metus, atsižvelgiant į gydytojo nustatytą paciento ligos sunkumą ir paūmėjimų kontroliavimo laipsnį.

LRSsNP

Suaugusieji

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 100 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Pacientams, kuriems po 24 savaičių nestebima atsako į LRSsNP gydymą, galima apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę. Kai kuriems pacientams, kuriems iš pradžių nustatytas dalinis atsakas, tęsiant gydymą ilgiau kaip 24 savaites atsakas gali pagerėti.

EGPA

Suaugusieji ir 12 metų bei vyresni paaugliai

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 300 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Mepolizumabo dozavimas vaikams ir paaugliams, kuriems yra nuo 6 iki 17 metų ir yra diagnozuota EGPA, buvo pagrįstas modeliavimo ir imitavimo tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

6-11 metų vaikai, kurių kūno masė yra 40 kg ar didesnė

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 200 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

6-11 metų vaikai, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 100 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent vieną kartą per metus, atsižvelgiant į gydytojo nustatytą paciento ligos sunkumą ir simptomų kontrolės pagerėjimą.

Pacientų, kuriems išsivysto pavojinga gyvybei EGPA išraiška, būklę taip pat reikia įvertinti dėl poreikio tęsti gydymą, nes Nucala su šia populiacija netirtas.

HES

Suaugusieji

Rekomenduojama mepolizumabo dozė yra 300 mg, suleidžiama po oda kas 4 savaites.

Nucala yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia įvertinti bent vieną kartą per metus, atsižvelgiant į gydytojo nustatytą paciento ligos sunkumą ir simptomų kontrolės lygį.

Pacientų, kuriems išsivysto pavojinga gyvybei HES išraiška, būklę taip pat reikia įvertinti dėl poreikio tęsti gydymą, nes Nucala su šia populiacija netirtas.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Sunki eozinofilinė astma

Jaunesni kaip 6 metų vaikai

Mepolizumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

6-17 metų vaikai ir paaugliai

Mepolizumabo dozavimas vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems sunkia atsparia eozinofiline astma, buvo nustatytas remiantis ribotais veiksmingumo, farmakokinetikos ir farmakodinamikos tyrimų duomenimis ir pagrįstas modeliavimo bei imitavimo duomenimis (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

LRSsNP sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams

Saugumas ir veiksmingumas LRSsNP sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

EGPA sergantiems jaunesniems kaip 6 metų vaikams

Mepolizumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 6 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

HES sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams

Mepolizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Nucala yra skirtas leisti tik po oda ir vaistinį preparatą turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas. Vaistinio preparato injekciją galima suleisti po žasto, šlaunies arba pilvo oda.

Jeigu dozei suvartoti reikia daugiau kaip vienos injekcijos, kiekvieną injekciją leiskite bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

Prieš leidžiant, miltelius reikia ištirpinti, o paruoštą tirpalą reikia suleisti nedelsiant. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Kiekvienas mepolizumabo flakonas turi būti vartojamas tik vienam pacientui, o flakonus su bet kokiais vaistinio preparato likučiais reikia išmesti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Astmos paūmėjimai

Mepolizumabu negalima gydyti astmos paūmėjimo epizodų.

Gydymo metu gali pasireikšti su astma susiję nepageidaujami simptomai arba paūmėjimai. Pacientams reikia pasakyti, kad kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu astma ir toliau nėra kontroliuojama arba sunkėja pradėjus gydymą.

Kortikosteroidai

Pradėjus gydymą mepolizumabu, nerekomenduojama staigiai nutraukti kortikosteroidų vartojimo. Kortikosteroido dozės, jeigu reikia, reikia mažinti palaipsniui prižiūrint gydytojui.

Padidėjęs jautrumas ir su vartojimu susijusios reakcijos

Pavartojus mepolizumabo, pasireiškė ūminės ir uždelsto tipo sisteminės reakcijos, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas (pvz., anafilaksija, dilgėlinė, angioneurozinė edema, išbėrimas, bronchų spazmas, hipotenzija). Šios reakcijos dažniausiai pasireiškė per keletą valandų po pavartojimo, bet kai kuriais atvejais prasidėjo vėliau (t. y., dažniausiai per keletą parų). Tokios reakcijos gali pirmą kartą pasireikšti po ilgai trunkančio gydymo (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai, reikia pradėti tinkamą gydymą pagal klinikines indikacijas.

Parazitinės infekcijos

Eozinofilai gali būti susiję su imuniniu atsaku į kai kurias kirmėlines infekcijas. Pacientai, kuriems kirmėlinė infekcija yra iš anksčiau, turi būti nuo jos išgydyti prieš pradedant terapiją. Jeigu pacientai užsikrečia gydymo mepolizumabu metu ir nereaguoja į gydymą nuo kirmėlių, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia laikinai pertraukti.

Organus pažeidžianti arba pavojinga gyvybei EGPA

Nucala netirtas su pacientais, sergančiais EGPA išraiškomis, keliančiomis riziką organams arba gyvybei (žr. 4.2 skyrių).

Pavojingas gyvybei HES

Nucala netirtas su pacientais, sergančiais HES išraiškomis, keliančiomis pavojų gyvybei (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Citochromo P450 fermentai, šalinimo iš ląstelės siurbliai ir baltymų prisijungimo mechanizmai nėra susiję su mepolizumabo klirensu. Nustatyta, kad padidėjus prouždegiminių citokinų (pvz., IL-6) koncentracijoms, dėl sąveikos su ant hepatocitų esančiais giminingais receptoriais yra slopinamas CYP450 fermentų ir vaistinių preparatų nešiklių formavimasis, vis dėlto, sisteminių prouždegiminių žymenų padaugėjimas sunkios atsparios eozinofilinės astmos atveju būna minimalus ir nėra IL-5 receptoriaus alfa raiškos ant hepatocitų įrodymų. Todėl manoma, kad sąveikos su mepolizumabu tikimybė yra maža.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie mepolizumabo vartojimą moterims nėštumo metu yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip 300 nėštumų baigčių).

Mepolizumabas prasiskverbia per beždžionių placentos barjerą. Su gyvūnais atlikti tyrimai kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas kenksmingas poveikis žmogaus vaisiui nežinomas.

Imantis atsargumo priemonių, pageidautina vengti vartoti Nucalą nėštumo metu. Nucalą paskyrimą moterims nėštumo metu galima svarstyti tik tada, kai laukiama nauda motinai persveria bet kokią galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Duomenų apie mepolizumabo išskyrimą į motinos pieną nėra. Vis dėlto, mepolizumabas buvo išskirtas į *Cynomolgus* beždžionių pieną ir jame atsirado koncentracijos, atitinkančios mažiau kaip 0,5 % plazmoje išmatuotų koncentracijų.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Nucalą.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais anti-IL-5 gydymo nepageidaujamo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nucalą gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunki eozinofilinė astma

Remiantis placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia atsparia eozinofiline astma sergantys suaugę ir paaugliai pacientai, duomenimis, nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gydymo metu buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas (20 %), injekcijos vietos reakcijos (8 %) ir nugaros skausmas (6 %).

LRSsNP

Placebu kontroliuojamo tyrimo su LRSsNP sergančiais pacientais metu dažniausiai pranešta apie gydymo metu nepageidaujamą reakciją galvos skausmą (18 %) ir nugaros skausmą (7 %).

EGPA

Placebu kontroliuojamo tyrimo su EGPA sergančiais pacientais metu dažniausiai pranešta apie gydymo metu nepageidaujamą reakciją galvos skausmą (32 %), reakcijas injekcijos vietoje (15 %) ir nugaros skausmą (13 %). Apie sisteminės alerginės / padidėjusio jautrumo reakcijas pranešė 4 % EGPA pacientų

HES

Placebu kontroliuojamo tyrimo su HES sergančiais pacientais metu dažniausiai pranešta apie gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamą reakciją galvos skausmą (13 %), šlapimo trakto infekciją (9 %), reakcijas injekcijos vietoje ir karščiavimą (kiekvienai po 7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios placebu kontroliuojamų sunkios eozinofilinės astmos tyrimų metu pacientams, kuriems buvo suleista 100 mg mepolizumabo dozė po oda (s.c.) (n = 263), atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo 52 savaičių trukmės tyrimo metu pacientams, sergantiems LRSsNP, kuriems buvo suleista 100 mg mepolizumabo po oda (s.c.) (n = 206), EGPA sergantiems pacientams, kuriems buvo suleista 300 mg mepolizumabo po oda (s.c.) (n = 68), dvigubai koduoto placebu kontroliuojamojo 32 savaičių trukmės tyrimo metu HES sergantiems pacientams, kuriems buvo suleista 300 mg mepolizumabo po oda (s.c.) (n = 54), ir apie kurias buvo pranešta savanoriškai po vaistinio preparato patekimo į rinką. Saugumo duomenis taip pat galima gauti atliekant atvirus pratęsimo tyrimus su sergančiais sunkia atsparia eozinofiline astma pacientais (n = 998) laikotarpiu, kurio mediana 2,8 metų (kitimo sritis nuo 4 savaičių iki 4,5 metų) pratęsimo tyrimo metu laikotarpį, kurio mediana 2,8 metai (kitimo sritis nuo 4 savaičių iki 4,5 metų). Mepolizumabo saugumo HES sergantiems pacientams, dalyvavusiems 20 savaičių trukmės atviru būdu atliktame tęstiniame tyrime (n = 102), duomenys buvo panašūs į saugumo duomenis, nustatytus pacientams, dalyvavusiems pagrindžiamajame placebu kontroliuojamajame tyrime.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Apatinių kvėpavimo takų infekcinė liga	Dažnas
	Šlapimo takų infekcinė liga	
	Faringitas	
	Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) **	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcijos (sisteminės alerginės reakcijos) *	Dažnas
	Anafilaksija **	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nosies užsikimšimas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viršutinės pilvo dalies skausmas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Egzema	Dažnas

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Artralgija **	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Su vartojimu susijusios reakcijos (sisteminės ne alerginės reakcijos) *** Vietinės injekcijos vietos reakcijos Karščiavimas	Dažnas

* Vykdamas sunkios eozinofilinės astmos tyrimus buvo pranešta apie sisteminės reakcijas, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, kurių bendras pasireiškimo dažnis yra panašus į placebo. Susijusių reiškinių, apie kuriuos buvo pranešta, pavyzdžių ir atsiradimo laiko aprašymus žr. 4.4 skyriuje.

** Savanoriškų pranešimų duomenys po vaistinio preparato patekimo į rinką.

*** Dažniausi simptomai, susiję su pranešimais apie sisteminės ne alerginės su vartojimu susijusias reakcijas, vykdamas sunkios eozinofilinės astmos tyrimus buvo išbėrimas, paraudimas ir mialgija. Apie tokias kliniškes išraiškas buvo pranešta nedažnai ir buvo pranešta, kad jos pasireiškė mažiau kaip 1 % pacientų, kuriems buvo suleista 100 mg mepolizumabo dozė po oda.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Sisteminės reakcijos, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, sergant LRSsNP

52 savaitių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pranešta apie sisteminės alerginės (I tipo padidėjusio jautrumo) reakcijas, pasireiškusias 2 pacientams (< 1 %) 100 mg mepolizumabo grupėje; placebo grupėje tokių reakcijų neregistruota. Kitų sisteminių reakcijų 100 mg mepolizumabo grupėje neregistruota; placebo grupėje tokia reakcija registruota 1 pacientui (< 1 %).

Sisteminės reakcijos, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, sergant EGPA

52 savaitių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pacientų, patyrusių sisteminių (alerginių ir nealerginių) reakcijų procentinė dalis siekė 6 % 300 mg mepolizumabo vartojusių grupėje ir 1 % placebo grupėje. Sisteminių alerginių / padidėjusio jautrumo reakcijų registruota 4 % pacientų, vartojusių 300 mg mepolizumabo, grupėje ir 1 % pacientų placebo grupėje. Sisteminių nealerginių reakcijų (angioneurozinė edema) registruota 1 pacientui (1 %) 300 mg mepolizumabo grupėje; placebo grupėje tokių reakcijų neregistruota.

Sisteminės reakcijos, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, sergant HES

32 savaitių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pranešta apie 1 pacientui (2 %) 300 mg mepolizumabo grupės pasireiškusią sistemine (kitą) reakciją (daugiažidininę odos reakciją); placebo grupėje tokių reakcijų neregistruota.

Vietinės injekcijos vietos reakcijos

Sunki eozinofilinė astma

Placebu kontroliuojamieji tyrimai parodė atitinkamai 8 % ir 3 % vietinių injekcijos vietos reakcijų suleidus 100 mg mepolizumabo dozę po oda arba placebo dažnį. Visi šie reiškiniai buvo nesunkūs, mažo arba vidutinio intensyvumo ir dauguma jų išnyko per keletą parų. Vietinės injekcijos vietos reakcijos dažniausiai pasireiškė gydymo pradžioje ir leidžiant pirmąsias 3 injekcijas, o leidžiant vėlesnes injekcijas, pranešimų gauta mažiau. Tokių reiškinių išraiškos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo skausmas, paraudimas, patinimas, niežulys ir deginimo pojūtis.

LRSsNP

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu, lokalsios injekcijos vietos reakcijos (pvz., paraudimas, niežulys) pasireiškė 2 % pacientų, vartojusių 100 mg mepolizumabo, palyginti su < 1 % pacientų placebo grupėje.

EGPA

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu, lokalsios injekcijos vietos reakcijos (pvz., skausmas, paraudimas, patinimas) pasireiškė 15 % pacientų, vartojusių mepolizumabo 300 mg, palyginti su 13 % pacientų placebo grupėje.

HES

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu, lokalsios injekcijos vietos reakcijos (pvz., deginimas, niežulys) pasireiškė 7 % pacientų, vartojusių mepolizumabo 300 mg, palyginti su 4 % pacientų placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Sunki eozinofilinė astma

Trisdešimt septyni paaugliai (12-17 metų) buvo įtraukti dalyvauti keturiuose placebo kontroliuojamuose nuo 24 iki 52 savaičių trukmės tyrimuose (25 tiriamiesiems mepolizumabas buvo leistas į veną arba po oda). Trisdešimt šešiams vaikų populiacijos pacientams (6-11 metų) mepolizumabas buvo atviru būdu suleidžiamas po oda 12 savaičių tyrimo metu. Po 8 savaičių gydymo pertraukos 30 šių pacientų vartojo mepolizumabą dar 52 savaites. Saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų duomenis. Papildomų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

HES

Į placebo kontroliuojamą 200622 tyrimą įtraukti keturi 12–17 metų paaugliai; vienas paauglys vartojo 300 mg mepolizumabo, o 3 paaugliai – placebo, gydymą tęsiant 32 savaites. Visi 4 paaugliai toliau dalyvavo 20 savaičių atvirajame tęstiname 205203 tyrime (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Iki 1 500 mg vienkartinės dozės suleidžiant pacientams, sergantiems eozinofiline liga, į veną klinikinių tyrimų metu, su doze susijusio toksinio poveikio nepasireiškė.

Specifinio mepolizumabo perdozavimo gydymo nėra. Perdozavus vaistinio preparato, pacientui reikia skirti palaikomąjį gydymą ir atitinkamai stebėti, jeigu reikia.

Tolimesnė priežiūra turi būti skiriama, atsižvelgiant į klinikines indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro, jeigu toks yra, rekomendacijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, kiti sisteminio poveikio vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, ATC kodas – R03DX09.

Veikimo mechanizmas

Mepolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas (IgG1, *kappa*), kuris su dideliu afinitetu ir specifiskumu veikia žmogaus interleukiną 5 (IL-5). IL-5 yra pagrindinis citokinas, atsakingas už eozinofilų augimą ir diferenciaciją, telkimąsi, aktyvavimą ir gyvavimą. Mepolizumabas nanomoline potencija slopina IL-5 biologinį aktyvumą, neleidamas IL-5 prisijungti prie eozinofilų paviršiuje esančio receptoriaus komplekso alfa grandinės ir taip slopindamas IL-5 signalizavimą bei mažindamas eozinofilų gamybą bei gyvavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Sunki eozinofilinė astma

Remiantis sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių pacientų (suaugusiųjų ir paauglių) duomenimis, 32 savaites po oda kas 4 savaites suleidus 100 mg vaistinio preparato dozę, eozinofilų skaičiaus kraujyje geometrinis vidurkis sumažėjo nuo pradinio 290 iki 40 ląstelių/ μ l 32-ąją savaitę ($n = 182$) ir sumažėjo 84 %, palyginti su placebo vartojimu.

Toks eozinofilų kiekio kraujyje sumažėjimo laipsnis sunkia atsparia eozinofiline astma sergantiems pacientams ($n = 998$) buvo palaikomas laikotarpi, kurio mediana 2,8 metų (kitimo sritis nuo 4 savaitių iki 4,5 metų) atviru būdu gydant pratęsimo tyrimo metu.

Remiantis sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių vaikų nuo 6 iki 11 metų, kuriems 52 savaites kas savaites buvo leistas mepolizumabas po oda, duomenimis, eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis sumažėjo nuo pradinio 306 iki 48 ląstelių/ μ l 52-ąją savaitę ($n = 16$) po 40 mg dozės suleidimo (kūno masė < 40 kg) ir nuo 331 iki 44 ląstelių/ μ l ($n = 10$) po 100 mg dozės suleidimo (kūno masė ≥ 40 kg); sumažėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo atitinkamai 85 % ir 87 %.

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams reikšmingas sumažėjimas buvo stebėtas per 4 gydymo savaites.

LRSsNP

LRSsNP sergantiems pacientams, kuriems 52 savaites po oda leistos 100 mg kas 4 savaites mepolizumabo dozės, eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis nuo pradinio vertinimo iki 52 savaitės sumažėjo nuo 390 ($n = 206$) iki 60 ląstelių/ μ l ($n = 126$); tai atitinka 83 % geometrinio vidurkio sumažėjimą, palyginti su placebo. Tokio dydžio sumažėjimas pastebėtas per 4 gydymo savaites ir išliko visą 52 savaitių trukmės gydymo laikotarpį.

EGPA

Pacientams, sergantiems EGPA, kuriems 52 savaites po oda leistos 300 mg mepolizumabo dozės kas 4 savaites dozės, eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis nuo pradinio vertinimo iki 52 savaitės sumažėjo nuo 177 ($n = 68$) iki 38 ląstelių/ μ l ($n = 64$). Palyginti su placebo, nustatytas geometrinio vidurkio sumažėjimas 83 %, kuris stebėtas visą 4 savaitių gydymo laikotarpį.

HES

Pacientams, sergantiems HES (suaugusiems / paaugliams), 32 savaites skyrus 300 mg mepolizumabo kas 4 savaites, eozinofilų kraujyje sumažėjo per 2 gydymo savaites. 32-ąją savaitę eozinofilų kiekio kraujyje geometrinis vidurkis nuo pradinio vertinimo sumažėjo nuo 1 460 ($n = 54$) iki 70 ląstelių/ μ l ($n = 48$); tai

atitinka 92 % geometrinio vidurkio sumažėjimą, palyginti su placebo. Toks sumažėjimas pacientams, tęsusiems gydymą mepolizumabu, išliko ir per 20 savaičių trukmės atvirąjį tęstinį tyrimą.

Imunogeniškumas

Sunki eozinofilinė astma, LRSsNP, EGPA ir HES

Atsižvelgiant į tai, kad baltymų ir peptidų preparatai gali turėti imunogeninių savybių, pacientų organizme po gydymo gali pasigaminti antikūnai prieš mepolizumabą. Remiantis placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, 15 iš 260 (6 %) sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių suaugusiųjų ir paauglių, gydytų 100 mg vaistinio preparato doze, ir 6 iš 196 (3 %) LRSsNP sergančių suaugusiųjų, gydytų 100 mg doze, ir 1 iš 68 (< 2 %) EGPA sergančių suaugusiųjų, gydytų 300 mg mepolizumabo doze, ir 1 iš 53 (2 %) HES sergančių suaugusiųjų ir paauglių, gydytų 300 mg mepolizumabo doze, po oda, buvo aptikti antikūnai prieš mepolizumabą po bent vienos mepolizumabo dozės pavartojimo.

Mepolizumabo imunogeniškumo duomenys sunkia atsparia eozinofiline astma sergantiems pacientams (n = 998), gydytiems laikotarpį, kurio mediana 2,8 metų (kitimo sritis nuo 4 savaičių iki 4,5 metų), arba HES sergantiems pacientams (n = 102), gydytiems 20 savaičių, gydant atviru būdu pratęsimo tyrimo metu, buvo panašūs į nustatytus placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu.

Remiantis vaikų nuo 6 iki 11 metų, sergančių sunkia atsparia eozinofiline astma, kuriems buvo suleista arba 40 mg dozė po oda (kūno masė < 40 kg), arba 100 mg dozė po oda (kūno masė ≥ 40 kg) duomenimis, 2 iš 35 (6 %) buvo aptikti antikūnai prieš mepolizumabą po bent vienos mepolizumabo dozės pavartojimo trumpos pradinės tyrimo fazės metu. Ilgalaikės tyrimo fazės metu vaikų, kuriems būtų aptikta antikūnų prieš mepolizumabą, nebuvo. Neutralizuojantieji antikūnai buvo aptikti vienam suaugusiam pacientui, sirgusiam sunkia atsparia eozinofiline astma ir nė vienam pacientui, sirgusiam LRSsNP, EGPA arba HES. Aiškaus antikūnų prieš mepolizumabą poveikio mepolizumabo farmakokinetikai ar farmakodinamikai daugumos pacientų organizme nebuvo ir antikūnų titrų koreliacinio ryšio su eozinofilų skaičiaus kraujyje pokyčių nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas

Sunki eozinofilinė astma

Mepolizumabo veiksmingumas, gydant tikslinę tiriamųjų, sergančių sunkia atsparia eozinofiline astma, grupę, buvo įvertintas 3 atsitiktinių imčių dvigubai koduotų paralelinių grupių 24-52 savaites trukusių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 12 metų ir vyresni pacientai, metu. Šių pacientų būklė arba ir toliau buvo nekontroliuojama (ne mažiau kaip du sunkūs paūmėjimai per praėjusius metus) taikant įprastą gydymą, įskaitant bent jau dideles inhaliuojamųjų kortikosteroidų (IKS) dozes kartu su papildomo palaikomojo gydymo vaistiniais preparatais, arba jie buvo priklausomi nuo sisteminių kortikosteroidų. Kaip papildomas palaikomasis gydymas buvo skiriami ilgai veikiantieji beta₂ adrenerginių receptorių agonistai (IVBA), leukotrienų veiklą modifikuojantieji vaistiniai preparatai, ilgai veikiantieji muskarininių receptorių antagonistai (IVMA), teofilinas ir geriamieji kortikosteroidai (GKS).

Dviejuose paūmėjimų tyrimuose MEA112997 ir MEA115588 iš viso dalyvavo 1 192 pacientai, 60 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, vidutinis pacientų amžius buvo 49 metai (kitimo sritis: 12-82 metai). Pacientų, kuriems buvo taikytas palaikomasis gydymas GKS, dalis buvo atitinkamai 31 % ir 24 %. Pacientai turėjo turėti dviejų ar daugiau sunkių astmos paūmėjimų, dėl kurių prireikė gydyti geriamaisiais arba sisteminio poveikio kortikosteroidais, per praėjusius 12 mėnesių istoriją ir sumažėjusią pradinę plaučių funkciją (suaugusiųjų FEV₁ prieš bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimą turėjo būti < 80 %, o paauglių – < 90 %). Pacientai per praėjusius metus buvo patyrę vidutiniškai 3,6 paūmėjimų, o jų vidutinis numatytasis FEV₁ prieš bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimą buvo 60 %. Pacientai tyrimo metu ir toliau vartojo anksčiau vartotus vaistinius preparatus astmai gydyti.

Į geriamųjų kortikosteroidų vartojimo sumažinimo tyrimą MEA115575 iš viso buvo įtraukti 135 pacientai (55 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, vidutinis pacientų amžius buvo 50 metų), kurie kiekvieną dieną

vartojo GKS (5-35 mg per parą) ir didelę IKS dozę kartu su papildomam palaikomajam gydymui vartojamu vaistiniu preparatu.

Dozės ribų nustatymo, atsižvelgiant į veiksmingumą, tyrimas MEA112997 (DREAM)

Daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo paralelinių grupių 52 savaites trukusio tyrimo MEA112997, kuriame dalyvavo 616 sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių pacientų, duomenimis, į veną leidžiant 75 mg, 250 mg arba 750 mg mepolizumabo dozes, mepolizumabas, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino kliniškai reikšmingus astmos paūmėjimus (apibūdinamus astmos pasunkėjimu, dėl kurio tenka vartoti geriamuosius ar sisteminio poveikio kortikosteroidus ir (arba) gydytis lignonine, ir (arba) kreiptis į skubios medicininės pagalbos skyrių) (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Kliniškai reikšmingų paūmėjimo epizodų dažnis 52-ąją savaitę numatytų gydyti pacientų grupėje

	Mepolizumabas į veną			Placebas
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Paūmėjimo epizodų dažnis per metus	1,24	1,46	1,15	2,40
Procentinis sumažėjimas	48 %	39 %	52 %	
Santykinė rizika (95 % PI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-reikšmė	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Paūmėjimų mažinimo MEA115588 (MENSA) tyrimas

Daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas paralelinių grupių tyrimas MEA115588 įvertino papildomo gydymo mepolizumabu veiksmingumą ir saugumą 576 pacientams, sergantiems sunkia atsparia eozinofiline astma, kuri apibūdinama 150 ląstelių/μl ar didesniu eozinofilų skaičiumi pacientų periferiniame kraujyje gydymo pradžioje arba 300 ląstelių/μl ar didesniu eozinofilų skaičiumi periferiniame kraujyje per praėjusius 12 mėnesių.

Pacientams 32 savaites kas 4 savaites buvo suleidžiama 100 mg mepolizumabo dozė po oda, 75 mg mepolizumabo dozė į veną arba placebo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingas astmos paūmėjimo epizodų dažnio sumažėjimas ir jis abiejose gydymo mepolizumabu grupėse, palyginti su placebo, buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). Antroje (2) lentelėje pateikti duomenys apie pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis pacientams, gydytiems mepolizumabu po oda arba vartojusiems placebo.

2 lentelė. Tyrimo duomenys apie pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis 32-ąją savaitę numatytų gydyti pacientų grupėje (MEA115588)

	Mepolizumabas (100 mg po oda) N = 194	Placebas N = 191
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Kliniškai reikšmingų paūmėjimo epizodų dažnis		
Paūmėjimo epizodų dažnis per metus	0,83	1,74
Procentinis sumažėjimas	53 %	-
Santykinė rizika (95 % PI)	0,47 (0,35, 0,64)	
p-reikšmė	< 0,001	

Antrinės vertinamosios baigtys		
Paūmėjimo epizodų, kuriuos reikia gydyti lignoninėje arba dėl kurių reikia apsilankyti skubios pagalbos skyriuje, dažnis		
Paūmėjimo epizodų dažnis per metus	0,08	0,20
Procentinis sumažėjimas Santykinė rizika (95 % PI)	61 % 0,39 (0,18, 0,83)	–
p-reikšmė	0,015	
Paūmėjimo epizodų, kuriuos reikia gydyti lignoninėje, dažnis		
Paūmėjimo epizodų dažnis per metus	0,03	0,10
Procentinis sumažėjimas Santykinė rizika (95 % PI)	69 % 0,31 (0,11, 0,91)	–
p- reikšmė	0,034	
FEV₁ (ml) prieš bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimą 32-ąją savaitę		
Pradinis (SN)	1 730 (659)	1 860 (631)
Vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu (SP)	183 (31)	86 (31)
Skirtumas (mepolizumabas, palyginti su placebo)	98	
95 % PI	(11, 184)	
p-reikšmė	0,028	
St. George klausimynas kvėpavimo organų funkcijai įvertinti [angl. <i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i>] 32-ąją savaitę		
Pradinis (SN)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu (SP)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Skirtumas (mepolizumabas, palyginti su placebo)	-7,0	
95 % PI	(-10,2, -3,8)	
p-reikšmė	< 0,001	

Paūmėjimų dažnio sumažėjimas pagal pradinį eozinofilų skaičių kraujyje

Trečioje (3) lentelėje yra pateikti dviejų paūmėjimų tyrimų (MEA112997 ir MEA115588) visų duomenų, atsižvelgiant į pradinį eozinofilų skaičių kraujyje, analizės rezultatai. Paūmėjimų atvejai placebo grupėje dažnėjo, didėjant pradiniam eozinofilų skaičiui kraujyje. Pacientams, kuriems buvo didesnis eozinofilų skaičius kraujyje, atvejų dažnio sumažėjimas vartojant mepolizumabą buvo didesnis.

3 lentelė. Bendra kliniškai reikšmingų paūmėjimų dažnio pacientams, sergantiems sunkios eigos atsparia eozinofiline astma, analizė, atsižvelgiant į pradinį eozinofilų skaičių kraujyje

	Mepolizumabas 75 mg dozė į veną / 100 mg dozė po oda N = 538	Placebas N = 346
MEA112997+MEA115588		
< 150 ląstelių/μl		
n	123	66
Paūmėjimų dažnis per metus	1,16	1,73
Mepolizumabas, palyginti su placebo		
Santykinė rizika (95 % PI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
Nuo 150 iki < 300 ląstelių/μl		
n	139	86
Paūmėjimų dažnis per metus	1,01	1,41
Mepolizumabas, palyginti su placebo		
Santykinė rizika (95 % PI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
Nuo 300 iki < 500 ląstelių/μl		
n	109	76
Paūmėjimų dažnis per metus	1,02	1,64
Mepolizumabas, palyginti su placebo		
Santykinė rizika (95 % PI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥ 500 ląstelių/μl		
n	162	116
Paūmėjimų dažnis per metus	0,67	2,49
Mepolizumabas, palyginti su placebo		
Santykinė rizika (95 % PI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Geriamųjų kortikosteroidų vartojimo mažinimo tyrimas MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 tyrimo metu buvo įvertinta 100 mg mepolizumabo vartojimo po oda įtaka, mažinant palaikomojo gydymo geriamųjų kortikosteroidų (GKS) poreikį, siekiant išlaikyti astmos kontrolę tiriamiesiems, sergantiems sunkia atsparia eozinofiline astma. Pacientų eozinofilų skaičius periferiniame kraujyje buvo $\geq 150/\mu\text{l}$ pradedant tyrimą arba eozinofilų skaičius periferiniame kraujyje buvo $\geq 300/\mu\text{l}$ per praėjusius 12 mėnesių iki patikros. Pacientams gydymo laikotarpiu buvo skirtas gydymas mepolizumabu arba placebo kas 4 savaites. Pacientai tyrimo metu ir toliau vartojo anksčiau vartotus vaistinius preparatus astmai gydyti, išskyrus GKS dozę, kuri dozės mažinimo fazės metu (4-20 savaitėmis) kas 4 savaites buvo mažinama tol, kol buvo išlaikomas astmos kontroliavimas.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 135 pacientai: vidutinis jų amžius buvo 50 metų, 55 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties ir 48 % buvo gydyti geriamaisiais steroidais ne trumpiau kaip 5 metus. Pradinė vidutinė prednizonui ekvivalentinė dozė buvo maždaug 13 mg per parą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis GKS paros dozės sumažinimas (20-24 savaitę), išlaikant astmos suvaldymą vartojamomis apibrėžto sumažinimo kategorijų dozėmis (žr. 4 lentelę). Prieš tyrimą apibrėžtos kategorijos buvo procentinis dozės sumažinimas nuo 90-100 % iki nesumažintos prednizolono dozės pasibaigus optimizacijos fazei. Skirtumas vartojant mepolizumabą, palyginti su placebo, buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,008$).

4 lentelė. MEA115575 tyrimo duomenys apie pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis

	Numatytųjų gydyti pacientų populiacija	
	Mepolizumabas 100 mg (po oda) N = 69	Placebas N = 66
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
GKS dozės procentinis sumažinimas palyginti su pradine doze (20-24 savaitės)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
GKS dozė nesumažinta / nepakankama astmos kontrolė / gydymo nutraukimas	25 (36 %)	37 (56 %)
Šansų santykis (95 % PI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-reikšmė	0,008	
Antrinės vertinamosios baigtys (20-24 savaitės)		
GKS dozės sumažinimas iki 0 mg per parą	10 (14 %)	5 (8 %)
Šansų santykis (95 % PI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-reikšmė	0,414	
GKS paros dozės sumažinimas iki ≤ 5 mg per parą	37 (54 %)	21 (32 %)
Šansų santykis (95 % PI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-reikšmė	0,025	
GKS paros dozės % sumažinimo mediana, palyginti su pradine (95 % PI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Skirtumo mediana (95 % PI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-reikšmė	0,007	

Sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių pacientų gydymo atviru būdu pratęsimo tyrimai MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) ir 201312 (COSMEX)

Sunkia atsparia eozinofiline astma sergančių pacientų (n = 998) gydymo mepolizumabu ilgalaikio veiksmingumo duomenys, gauti atviru būdu atliktų tyrimų MEA115666, MEA115661 ir 201312 pratęsimo metu per laikotarpį, kurio mediana 2,8 metų (kitimo sritis nuo 4 savaičių iki 4,5 metų), paprastai atitiko 3 placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenis.

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSsNP)

205687 tyrimas (SYNAPSE) buvo 52 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinti 407 LRSsNP sergantys pacientai, kurių amžius 18 metų ir daugiau.

Reikalauta, kad į tyrimą įtrauktų pacientų nosies užgulimo simptomas pagal vaizdinę analoginę skalę (VAS) siektų > 5 balus iš daugiausiai 10 galimų, bendrasis balas pagal VAS simptomų skalę būtų > 7 iš daugiausiai 10 galimų, o abipusis endoskopinio vertinimo NP balas būtų ≥ 5 iš daugiausiai 8 galimų (kai kiekviena nosies ertmė įvertinta ne mažiau kaip 2 balais). Pacientai taip pat turėjo turėti bent vienos anksčiau atliktos nosies polipų chirurginės operacijos anamnezę per pastaruosius 10 metų.

Pagrindinės pradinės charakteristikos: bendras endoskopinio NP balo vidurkis (SN) 5,5 (1,29), nosies obstrukcijos VAS balo vidurkis (SN) 9,0 (0,83), bendras VAS simptomų balo vidurkis (SN) 9,1 (0,74),

kvapo praradimo VAS balo vidurkis (SN) 9,7 (0,72) ir Ančių-nosies baigčių testo (SNOT-22) vidurkis (SN) 64,1 (18,32). Geometrinis eozinofilų vidurkis buvo 390 ląstelių/ml (95 % PI: 360, 420). Be to, 27 % pacientų sirgo nuo aspirino paūmėjusia kvėpavimo takų liga (angl. *Aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD), o 48 % pacientų buvo atliktas bent 1 GSK kursas LRSsNP per pastaruosius 12 mėnesių.

Pacientams, papildomai prie foninės į nosį vartojamų kortikosteroidų terapijos, kas 4 savaitės po oda leistos 100 mg mepolizumabo dozės arba placebo.

Papildomos pirminės vertinamosios baigtys buvo bendrojo endoskopinio NP vertinimo pokytis 52-ąją savaitę, palyginti su pradiniu vertinimu, ir nosies užgulimo vertinimo pagal VAS balų pokytis 49–52 savaitėmis, palyginti su pradiniu vertinimu. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmosios NP chirurginės operacijos per 52 savaites (chirurginė operacija apibūdinta kaip bet kokia procedūra, kuriai naudojami instrumentai ir nosies ertmėje atliekamas pjūvis bei šalinamas audinys (pvz., polipektomija)). Mepolizumabą vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingai didesnis pagerėjimas (sumažėjimas) pagal bendrąjį endoskopinio NP vertinimo balą 52-ąją savaitę ir vertinant nosies užsikimšimą pagal VAS balą per 49–52 savaites, palyginti su placebo; be to, vertinant visas antrines baigtis, gydymas mepolizumabu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis (žr. 5 lentelę ir 1 pav.).

5 lentelė. Pirminių ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatų santrauka (numatyta gydyti populiacija)

	Placebas (N = 201)	Mepolizumabas 100 mg s.c. (N = 206)
Papildomos pirminės vertinamosios baigtys		
Bendrasis endoskopinio vertinimo balas 52-ąją savaitę^a		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana p-reikšmė ^b	0,0	–1,0 <0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		–0,73 (–1,11; –0,34)
Patyrę pagerėjimą ≥ 1 tašku, n (%)	57 (28)	104 (50)
Patyrę pagerėjimą ≥ 2 taškais, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nosies užgulimo vertinimas pagal VAS balus (nuo 49 iki 52 savaitės)^a		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana p-reikšmė ^b	–0,82	–4,41 <0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		–3,14 (–4,09; –2,18)
Patyrusieji pagerėjimą > 1 tašku, n (%)	100 (50)	146 (71)
Patyrusieji pagerėjimą ≥ 3 taškais, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis		
Laikas iki pirmosios nosies polipų chirurginės operacijos		
Dalyviai, kuriems atlikta operacija	46 (23)	18 (9)
Rizikos santykis (mepolizumabas / placebo) (95 % PI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-reikšmė ^e		0,003
Kitos antrinės vertinamosios baigtys		
Bendrasis vertinimas pagal VAS balus (nuo 49 iki 52 savaitės)^a		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana p-reikšmė ^b	–0,90	–4,48 <0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		–3,18 (–4,10; –2,26)
Patyrę pagerėjimą ≥ 2,5 taškų, n (%) ^f	40	64

Bendrasis vertinimas pagal SNOT-22 rezultatą 52-ąją savaitę^{a, g}		
n	198	205
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana	-14,0	-30,0
p-reikšmė ^b		<0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Patyrę pagerėjimą ≥ 28 taškais, n (%) ^f	32	54
Pacientai, kuriems iki 52-osios savaitės reikėjo skirti sisteminių kortikosteroidų nosies polipams gydyti		
Pacientų, kuriems skirtas ≥ 1 kursas, skaičius	74 (37)	52 (25)
Šansų santykis, palyginti su placebo (95% PI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-reikšmė ^h		0,020
Sudėtinis vertinimas pagal VAS balus ir nosies simptomus (nuo 49 iki 52 savaitės)^{a, i}		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana	-0,89	-3,96
p-reikšmė ^b		<0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Patyrusieji pagerėjimą ≥ 2 taškais, n (%) ^f	40	66
Uoslės praradimas pagal VAS balus (nuo 49 iki 52 savaitės)^a		
Pradinio vertinimo balų mediana (min., maks.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana	0,00	-0,53
p-reikšmė ^b		<0,001
Medianų skirtumas (95 % PI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Patyrę pagerėjimą ≥ 3 taškais, n (%) ^f	19	36

^a Pacientai, kuriems nosies chirurginė operacija / sinuplastika atlikta prieš vizitą, vertino savo blogiausią būseną prieš nosies chirurginę operaciją / sinuplastiką. Nutraukę dalyvavimą tyrime neatlikus nosies chirurginės operacijos / sinuplastikos vertino blogiausią būseną prieš pasitraukiant iš tyrimo.

^b Remiantis Vilkoksono (*Wilcoxon*) logranginiu suminiu testu.

^c Kvantilinė regresija naudojant šias kovariantes: gydymo grupę, geografinę sritį, pradinio vertinimo balą ir pradinio eozinofilų kraujyje skaičiaus log(e) vertę.

^d Atliekant šį vertinimą, reikšmingu laikytas nosies užgulimo pagerėjimas tam pačiam pacientui trimis balais pagal VAS.

^e Apskaičiuota taikant Kokso (*Cox*) proporcinį pavojingumo modelį ir naudojant šias kovariantes: gydymo grupę, geografinis regionas, bendrasis pradinis endoskopinio vertinimo balas (nagrinėtas centralizuotai), pradinis nosies užgulimas pagal VAS, pradinio eozinofilų kraujyje skaičiaus log(e) vertė ir anksčiau atliktų chirurginių operacijų skaičius (1, 2, > 2 kaip ranginis kintamasis).

^f Pagerėjimo slenksčiu laikytas reikšmingas šios vertės pagerėjimas tam pačiam pacientui.

^g Pagerėjimas vertinant visas 6 simptomų ir poveikio, susijusio su LRSsNP, sritis.

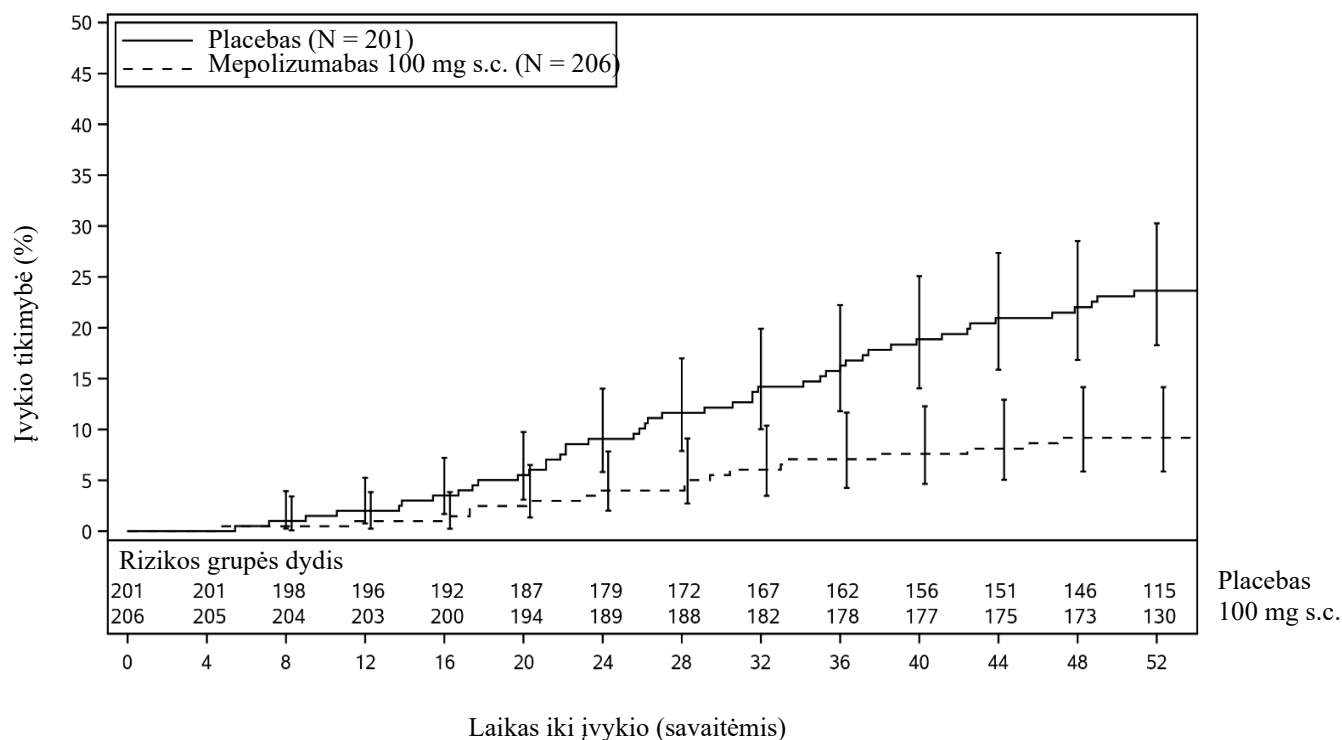
^h Analizei taikytas logistinės regresijos modelis naudojant šias kovariantes: gydymo grupę, geografinis regionas, GKS kursų skaičius NP gydyti per pastaruosius 12 mėnesių (0, 1, > 1 kaip ranginis kintamasis), bendrasis pradinis endoskopinio nosies polipų vertinimo balas (nagrinėtas centralizuotai), pradinis nosies užgulimo vertinimas pagal VAS balus ir pradinio eozinofilų kraujyje skaičiaus log(e) vertę.

ⁱ Sudėtinis VAS balas vertinant nosies užgulimą, išskyras iš nosies, gleivės gerklėje ir uoslės pojūčio praradimą.

Laikas iki pirmosios NP chirurginės operacijos

52 savaitžių trukmės gydymo laikotarpiu mepolizumabo grupės pacientams nustatyta mažesnė tikimybė atlikti NP chirurginę operaciją nei placebo grupės pacientams. Chirurginės operacijos rizika gydymo laikotarpiu buvo reikšmingai 57 % mažesnė pacientams, gydytiems mepolizumabu, palyginti su placebo (rizikos santykis: 0,43; 95 % PI 0,25; 0,76; p = 0,003).

1 pav. Laiko iki pirmosios nosies polipų operacijos Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivė



Aposteriorinė (*post-hoc*) pacientų, kuriems atlikta chirurginė operacija, duomenų analizė parodė 61 % chirurginės operacijos tikimybės sumažėjimą, palyginti su placebo (RS: 0,39; 95 % PI: 0,21; 0,72; $p = 0,003$).

LRSsNP sergantys pacientai, kartu sergantys astma

289 (71 %) pacientų, kartu sergančių astma, pagal iš anksto nustatytus kriterijus atliktos analizės parodė pagerėjimus pagal papildomas pagrindines vertinamąsias baigtis, kurie atitiko bendrosios populiacijos duomenis, nustatytus pacientams, vartojusiems 100 mg mepolizumabo, palyginti su placebo. Šiems pacientams nuo pradinio vertinimo iki 52-osios savaitės vartojant 100 mg mepolizumabo, palyginti su placebo, taip pat nustatytas didesnis astmos kontrolės pagerėjimas, išmatuotas pagal astmos kontrolės klausimyną (angl. *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5)) (pokyčio mediana atitinkamai (Q1, Q3) lygi -0,80 (-2,20; 0,00) ir 0,00 (-1,10; 0,20)).

Eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA)

MEA115921 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 52 savaitės trukmės tyrimas, kuriuo vertinti 136 EGPA sergantys suaugę pacientai, turėję recidyvuojančios arba atsparios ligos anamnezę, kuriems taikyta stabilios dozės geriamųjų kortikosteroidų (GKS) terapija (nuo $\geq 7,5$ iki ≤ 50 mg prednizolono / prednizono per parą) kartu su imunosupresine terapija (išskyrus ciklofosfamidą) arba be jos. Kita standartinė foninė terapija tyrimo metu buvo leidžiama. Penkiasdešimt trys procentai ($n = 72$) pacientų taip pat kartu vartojo stabilias imunosupresantų dozes. MEA115921 tyrime nedalyvavo pacientai, kuriems nustatyta organus pažeidžianti arba pavojinga gyvybei EGPA.

Pacientams, papildomai prie foninės prednizolono / prednizono terapijos (su imunosupresine terapija arba be jos), kas 4 savaitės po oda leistos 300 mg mepolizumabo dozės arba placebo. GKS dozė palaipsniui mažinta tyrėjo nuožiūra.

Remisija

Papildomos pirminės vertinamosios baigtys buvo bendrasis remisijos trukmės pailgėjimas; remisija apibūdinta Birmingemo vaskulito aktyvumo skalės (BVAS) balas = 0 plus prednizolono / prednizono

dozė ≤ 4 mg per parą ir remisiją pasiekusių pacientų proporcinė dalis 36-ąją ir 48-ąją gydymo savaitėmis. BVAS = 0 reiškia, kad aktyvaus vaskulito nestebima.

300 mg mepolizumabo vartojusiems pacientams, palyginti su placebo grupe, remisijos trukmės pailgėjimas buvo reikšmingai didesnis. Be to, palyginti su placebo, reikšmingai didesnė procentinė dalis pacientų, vartojusių 300 mg mepolizumabo, pasiekė remisiją 36-ąją ir 48-ąją savaitėmis (6 lentelė).

Vertinant abi papildomas pirmines vertinamąsias baigtis, gydymo 300 mg mepolizumabu naudingas poveikis, palyginti su placebo, stebėtas nepriklausomai nuo to, ar pacientams kartu su foniniu gydymu kortikosteroidais taikyta imunosupresinė terapija.

Atsižvelgiant į antrinės vertinamosios baigties remisijos apibrėžtį (BVAS = 0 plus $\leq 7,5$ mg prednizolono / prednizono per parą), 300 mg mepolizumabo vartojantiems pacientams taip pat nustatytas reikšmingai didesnis remisijos trukmės pailgėjimas ($p < 0,001$) ir didesnė proporcinė dalis pacientų buvo pasiekę remisiją 36-ąją ir 48-ąją savaitėmis ($p < 0,001$), palyginti su placebo.

6 lentelė. Papildomų pirminių vertinamųjų baigčių analizės

	Pacientų skaičius (%)	
	Placebas N = 68	Mepolizumabas 300 mg N = 68
Remisijos trukmės pailgėjimas po 52 savaičių		
0	55 (81)	32 (47)
nuo > 0 iki < 12 savaičių	8 (12)	8 (12)
nuo 12 iki < 24 savaičių	3 (4)	9 (13)
nuo 24 iki < 36 savaičių	0	10 (15)
≥ 36 savaitės	2 (3)	9 (13)
Šansų santykis (mepolizumabas / placebo)		5,91
95 % PI	---	2,68; 13,03
p-reikšmė	---	< 0,001
Remisijos būklės pacientai 36-ąją ir 48-ąją savaitėmis	2 (3)	22 (32)
Šansų santykis (mepolizumabas / placebo)		16,74
95 % PI	---	3,61; 77,56
p-reikšmė	---	< 0,001

>1 šansų santykis rodo mepolizumabo pranašumą. Remisija: BVAS = 0 ir GKS dozė ≤ 4 mg per parą.

Paūmėjimas

Palyginti su placebo, laikas iki pirmojo paūmėjimo 300 mg mepolizumabo vartojusių pacientų grupėje buvo reikšmingai ilgesnis ($p < 0,001$). Be to, mepolizumabą vartojantiems pacientams 50 % sumažėjo metinis paūmėjimų dažnis, palyginti su placebo: atitinkamai 1,14 plg. su 2,27.

Geriamųjų kortikosteroidų vartojimo mažinimas

Nuo 48 iki 52 savaitės mepolizumabu gydyti pacientai vartojo reikšmingai mažesnes vidutines GKS paros dozes, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Laikotarpiu nuo 48 iki 52 savaitės, 59 % ir 44 % mepolizumabą vartojusių pacientų GKS paros dozė buvo sumažinta iki atitinkamai $\leq 7,5$ mg ir ≤ 4 mg, palyginti su 33 % ir 7 % placebo grupėje. 18 % pacientų mepolizumabo grupėje pavyko palaipsniui visiškai nutraukti GKS vartojimą, palyginti su 3 % placebo grupėje.

Astmos kontrolės klausimynas 6 (angl. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ-6)

Nuo 49 iki 52 savaitės mepolizumabu gydytiems pacientams reikšmingai pagerėjo vidutinis ACQ-6 rodiklis, palyginti su placebo vartojusiais pacientais.

Hipereozinofilinis sindromas (HES)

200622 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 32 savaičių trukmės tyrimas, kuriuo vertinti 108 HES sergantys pacientai, kurių amžius ≥ 12 metų. Pacientams kas 4 savaitės po oda leistos 300 mg mepolizumabo dozės arba placebo ir toliau tęstas HES gydymas. 200622 tyrimo metu HES terapija taip pat apėmė GKS, imunosupresantus, citotoksinę terapiją arba kitas simptomines terapijas, susijusias su HES, pvz., omeprazolą.

Į tyrimą įtraukti pacientai buvo patyrę bent du HES paūmėjimus per pastaruosius 12 mėnesių ir jiems atrenkamojo tikrinimo metu kraujyje nustatytas $\geq 1\,000$ ląstelių/ μ l eozinofilų skaičius. Į tyrimą nepateko FIP1L1-PDGFR α kinazės atžvilgiu teigiami pacientai.

Pirminė vertinamoji 200622 tyrimo baigtis buvo pacientų, patyrusių HES paūmėjimą per 32 savaičių gydymo laikotarpį, procentinė dalis. HES paūmėjimas apibūdintas kaip HES klinikinių požymių ir simptomų pablogėjimas, dėl kurio reikėjo padidinti GKS dozę arba padidinti citotoksinių ar imunosupresinių HES vaistinių preparatų dozę / pradėti gydymą jais, arba skirti koduotą veiklųjį GKS preparatą dėl padidėjusio eozinofilų skaičiaus kraujyje (≥ 2 atvejais).

Pirminėje analizėje lyginti patyrusių HES paūmėjimą arba pašalintų iš tyrimo pacientų duomenys mepolizumabo ir placebo grupėse. Per 32 savaičių gydymo laikotarpį, 50 % mažiau pacientų, vartojusių 300 mg mepolizumabo, patyrė HES paūmėjimą arba buvo pašalinti iš tyrimo, palyginti su placebo; atitinkamai 28 %, palyginti su 56 % (ŠS 0,28; 95 % PI: 0,12; 0,64) (žr. 7 lentelę).

Antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmojo HES paūmėjimo, HES paūmėjimą laikotarpiu nuo 20 iki 32 savaitės patyrusių pacientų proporcinė dalis, HES paūmėjimų dažnis ir nuovargio sunkumo pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu. Visų antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai buvo statistiškai reikšmingi ir patvirtino pirminę vertinamąją baigtį (žr. 2 pav ir 8 lentelę).

7 lentelė. Numatytos gydyti populiacijos pirminės vertinamosios baigties rezultatai / analizė (200622 tyrimas)

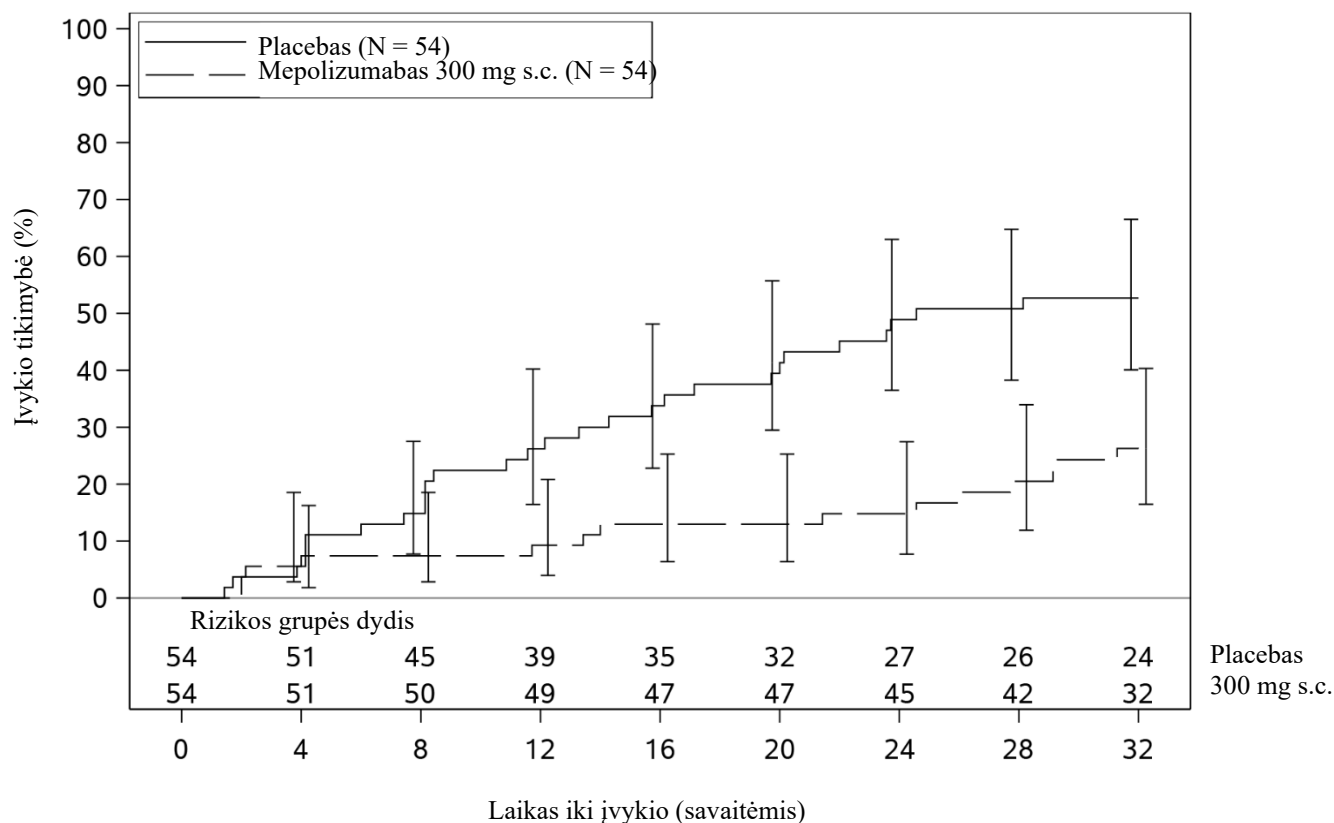
	Mepolizumabas 300 mg N = 54	Placebas N = 54
HES paūmėjimą patyrusių pacientų proporcinė dalis		
≥ 1 HES paūmėjimą patyrę arba iš tyrimo pašalinti pacientai (%)	15 (28)	30 (56)
≥ 1 HES paūmėjimą patyrę pacientai (%)	14 (26)	28 (52)
HES paūmėjimo nepatyrę pacientai, pašalinti iš tyrimo (%)	1 (2)	2 (4)
Šansų santykis (95 % PI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p-reikšmė pagal CMH	0,002	

CMH = Kočrano-Mantelio-Henzelio (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testas

Laikas iki pirmojo paūmėjimo

300 mg mepolizumabo vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki pirmojo HES paūmėjimo, palyginti su placebo. Pirmojo HES paūmėjimo rizika gydymo laikotarpiu buvo 66 % mažesnė pacientams, gydytiems mepolizumabu, palyginti su placebo (rizikos santykis: 0,34; 95 % PI 0,18; 0,67; p = 0,002).

2 pav. Laiko iki pirmojo HES paūmėjimo Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivė



8 lentelė. Numatytos gydyti populiacijos antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai (200622 tyrimas)

	Mepolizumabas 300 mg N = 54	Placebas N = 54
HES paūmėjimai per 20-ąją savaitę ir iki 32-osios savaitės (imtinai)		
≥ 1 HES paūmėjimą patyrę arba iš tyrimo pašalinti pacientai (%)	9 (17)	19 (35)
Šansų santykis (95 % PI)	0,33 (0,13; 0,85)	
p-reikšmė pagal CMH	0,02	
HES paūmėjimų dažnis		
Apskaičiuotasis vidutinis dažnis per metus	0,50	1,46
Santykinis dažnis (95 % PI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p- reikšmė pagal Vilkoksono logranginį suminį testą	0,002	
Nuovargio sunkumo pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, pagal glaustojo nuovargio aprašo (angl. <i>Brief Fatigue Inventory</i> , BFI) 3-ąjį punktą (sunkiausias nuovargio lygis per pastarąsias 24 valandas) 32-ąją savaitę ^b		
BFI 3-iojo punkto įverčio pokyčio mediana	–0,66	0,32
Palyginimo (mepolizumabo su placebo) p-reikšmė pagal Vilkoksono logranginį suminį testą	0,036	

^a < 1 santykinis dažnis rodo mepolizumabo pranašumą.

^b pacientų, kurių duomenų nebuvo, į analizę įtraukta prasčiausia stebėta vertė. BFI 3-iojo punkto skalė: nuo 0 = nuovargio nėra iki 10 = sunkiausias įsivaizduojamas nuovargis
CMH = Kočrano-Mantelio-Henzelio (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testas

Atvirasis tęsinys (OLE)

205203 tyrimas buvo 20 savaičių atvirasis 200622 tyrimo tęsinys. HES terapiją leista koreguoti pagal vietos sveikatos priežiūros standartus, tęsiant palaikomąjį gydymą mepolizumabu 300 mg nuo 4-osios savaitės. Pacientams, tęsusiems gydymą mepolizumabu 205203 tyrime, šio tyrimo metu išliko 200622 tyrime nustatytas gydymo mepolizumabu poveikis mažinant HES paūmėjimus ir 94 % (47/50) pacientų paūmėjimo nepatyrė.

28 % iš 72 pacientų, kuriems OLE tyrimo 0–4 savaitėmis reikėjo GKS, pasiekė GKS paros dozės vidurkio sumažinimą ≥ 50 % nuo 16-osios iki 20-osios savaičių.

Vaikų populiacija

Sunki atspari eozinofilinė astma

MEA115588 tyrime ir dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame 200862 tyrime dalyvavo 34 paaugliai (nuo 12 iki 17 metų). 12 iš šių 34 tiriamųjų vartojo placebo, 9 buvo leidžiama 75 mg mepolizumabo dozė į veną ir 13 buvo leidžiama 100 mg vaistinio preparato dozė po oda. Remiantis jungtine šių tyrimų duomenų analize, paaugliams po gydymo mepolizumabu buvo nustatytas kliniškai reikšmingų paūmėjimų sumažėjimas 40 %, palyginti su placebo (santykinė rizika 0,60; 95 % PI: 0,17, 2,10).

Eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA)

Klinikinių duomenų apie 6–17 metų vaikus ir paauglius nėra.

HES

Į 200622 tyrimą įtraukti keturi paaugliai (12–17 metų amžiaus); vienas paauglys vartojo 300 mg mepolizumabo, o 3 paaugliai – placebo, gydymą tęsiant 32 savaites. Vienam mepolizumabu gydytam paaugliui 32 savaičių trukmės 200622 tyrime HES nepaūmėjo. Visi 4 paaugliai, baigę 200622 tyrimą, toliau dalyvavo 20 savaičių atvirajame tęstiniame 205203 tyrime, kurio metu HES paūmėjimą patyrė vienas iš 4 paauglių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suleidus vaistinio preparato dozę po astma ir LRSsNP sergančių pacientų oda, dozių intervale nuo 12,5 mg iki 250 mg buvo stebėta beveik proporcinga dozei mepolizumabo farmakokinetika. Po oda suleidus 300 mg mepolizumabo sudarė maždaug tris kartus didesnę sisteminę ekspoziciją, nei suleidus 100 mg mepolizumabo.

Absorbcija

Suleidus vaistinio preparato dozę po sveikų tiriamųjų ir astma sergančių pacientų oda, mepolizumabas buvo lėtai absorbuojamas, laikotarpio, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), mediana buvo nuo 4 iki 8 parų.

Suleidus vieną vaistinio preparato dozę po sveikų savanorių pilvo, šlaunies ar rankos oda, absoliutus mepolizumabo biologinis prieinamumas buvo atitinkamai 64 %, 71 % ir 75 %. Absoliutus po rankos oda leidžiamo mepolizumabo biologinis prieinamumas astma sergančių pacientų organizme kito 74-80 % ribose. Kas 4 savaites po oda leidžiant kartotines vaistinio preparato dozes, esant pusiausvyrinei apykaitai buvo stebėtas maždaug dvigubas vaistinio preparato kaupimasis.

Pasiskirstymas

Suleidus vieną vaistinio preparato dozę astma sergantiems pacientams, vidutinis mepolizumabo pasiskirstymo tūris buvo nuo 55 iki 85 ml/kg.

Biotransformacija

Mepolizumabas yra humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas, kurį ardo proteoliziniai fermentai, kurie yra plačiai pasiskirstę organizme ir jų yra ne vien tik kepenų audinyje.

Eliminacija

Suleidus vieną vaistinio preparato dozę astma sergantiems pacientams į veną, vidutinis sisteminis klirensas (KL) kito nuo 1,9 iki 3,3 ml per parą/kg, vidutinis galutinis pusinio gyvavimo periodas truko maždaug 20 parų. Suleidus mepolizumabo po oda, vidutinio galutinio pusinio gyvavimo periodo ($t_{1/2}$) kitimo sritis buvo nuo 16 iki 22 parų. Farmakokinetikos populiacijoje analizė parodė, kad klirensas iš sisteminės kraujotakos buvo 3,1 ml per parą/kg.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Visų klinikinių tyrimų metu sukaupti duomenys apie farmakokinetiką senyvų pacientų (≥ 65 metų) organizme yra riboti (N = 90). Vis dėlto, remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, požymių, kurie rodytų amžiaus įtaką mepolizumabo farmakokinetikai pacientų nuo 12 iki 82 metų organizme, nebuvo.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų, įvertinančių inkstų funkcijos sutrikimo įtaką mepolizumabo farmakokinetikai, neatlikta. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, dozės keisti pacientams, kurių kreatinino klirenso rodmenys yra 50-80 ml/min. ribose, nereikia. Duomenys apie pacientus, kurių kreatinino klirenso rodmenys yra < 50 ml/min., yra riboti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų, įvertinančių kepenų funkcijos sutrikimo įtaką mepolizumabo farmakokinetikai, neatlikta. Kadangi mepolizumabas yra suardomas plačiai pasiskirsčiusių proteolitinių fermentų, kurių yra ne vien tik kepenų audinyje, nesitikima, kad kepenų funkcijos pokyčiai darytų kokią nors įtaką mepolizumabo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Sunki eozinofilinė astma ir HES

Duomenų apie farmakokinetiką vaikų populiacijos pacientų (59 pacientams buvo diagnozuotas eozinofilinis ezofagitas, 55 pacientai sirgo sunkia atsparia eozinofiline astma, o 1 pacientas – HES) organizme yra nedaug. Į veną suleisto mepolizumabo farmakokinetika buvo įvertinta, analizuojant farmakokinetikos populiacijoje duomenis, gautus tyrimų su 2–17 metų vaikų populiacijos pacientais, kuriems buvo diagnozuotas eozinofilinis ezofagitas, metu. Farmakokinetika vaikų populiacijos pacientų organizme buvo daugiausiai nuspėjama pagal suaugusiųjų, atsižvelgiant į kūno masę. Mepolizumabo farmakokinetika pacientų paauglių, kuriems buvo diagnozuota sunki atspari eozinofilinė astma arba HES, dalyvavusių III fazės tyrimuose, organizme atitiko suaugusiųjų (žr. 4.2 skyrių).

Farmakokinetika vaikų populiacijos nuo 6 iki 11 metų pacientų, sergančių sunkia atsparia eozinofiline astma, organizme po vaistinio preparato suleidimo po oda buvo tirta 12 savaitių trukmės atviro nekontroliuojamojo

tyrimo metu. Atsižvelgiant į kūno masę ir biologinį prieinamumą, farmakokinetikos vaikų populiacijos pacientų organizme duomenys iš esmės atitiko suaugusiųjų ir paauglių duomenis. Leidžiant po oda, buvo stebėtas visiškai absoliutus biologinis prieinamumas, palyginti su 76 % suaugusiųjų ir paauglių organizme. Ekspozicija suleidus po oda 40 mg (kai kūno masė < 40 kg) arba 100 mg (kai kūno masė ≥ 40 kg) buvo atitinkamai 1,32 ir 1,97 kartų didesnė už suaugusiųjų, kuriems buvo suleista 100 mg dozė, organizme.

Remiantis 40 mg dozės suleidimo po oda dozavimo plano kas 4 savaites nuo 6 iki 11 metų 15-70 kg kūno masės vaikams tyrimo farmakokinetikos duomenų modeliavimu ir imitavimu, galima daryti prielaidą, kad ekspozicija gydant pagal tokį dozavimo planą sudarys vidutiniškai 38 % ekspozicijos suaugusiųjų, vartojančių 100 mg dozę, organizme. Toks dozavimo planas laikomas priimtiniu dėl didelio mepolizumabo terapinio indekso.

EGPA

Mepolizumabo farmakokinetika EGPA sergantiems vaikams (nuo 6 iki 17 metų amžiaus) prognozuota taikant modeliavimo ir simuliacijos metodą, remiantis farmakokinetika sergant kitomis eozinofilinėmis ligomis. Tikimasi, kad ji atitiks stebėtą sunkia eozinofiline astma sergantiems vaikams. Prognozuojama, kad taikant rekomenduojamą dozavimo schemą, 6–11 metų vaikams, sveriantiems 15–70 kg, ekspozicija išliks maždaug 26 % vidutinės ekspozicijos suaugusiesiems, vartojantiems 300 mg.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kadangi mepolizumabas yra monokloninis antikūnas, genotoksiškumo ar kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Toksinio ir (arba) farmakologinio poveikio tyrimai su gyvūnais

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su beždžionėmis duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vaistinio preparato suleidimas beždžionėms į veną arba po oda buvo susijęs su eozinofilų skaičiaus periferiniame kraujyje ir plaučiuose sumažėjimu ir nesukėlė toksinio poveikio reiškinių.

Manoma, kad eozinofilai yra susiję su imuninės sistemos atsaku į kai kurias parazitines infekcijas. Su pelėmis, gydytomis anti-IL-5 antikūnais bei pelėmis, kurioms buvo genetinis IL-5 ar eozinofilų trūkumas, atlikti tyrimai neparodė galimybės pašalinti iš organizmo parazitinę infekciją sumažėjimo. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Vaisingumas

Vaisingumo ir bendrųjų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su pelėmis, atliktų vartojant analogišką antikūną, kuris slopina pelių IL-5, metu vaisingumo sutrikimo nepastebėta. Šis tyrimas neapėmė atsivedimo ir atsivestų jauniklių funkcinės būklės įvertinimo.

Nėštumas

Remiantis tyrimų su beždžionėmis duomenimis, mepolizumabas nesukėlė poveikio nėštumui arba embriono/ vaisiaus bei atsivestų jauniklių vystymuisi (įskaitant imuninę funkciją). Vidaus organų ar skeleto apsigimimų tyrimai neatlikti. Duomenys, gauti tiriant *Cynomolgus* beždžiones, rodo, kad mepolizumabas prasiskverbia per placentą. Mepolizumabo koncentracijos buvo maždaug 1,2-2,4 kartų didesnės jauniklių nei patelių organizme keletą mėnesių po atsivedimo, bet neveikė jauniklių imuninės sistemos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Dinatrio fosfatas heptahidratas
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Po miltelių ištirpinimo

Ištirpinto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta 8 valandas, jeigu vaistinis preparatas yra laikomas žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, išskyrus atvejus, kai tirpinimo būdas užkerta kelią mikrobiologinio užteršimo rizikai. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas iš karto nevartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

100 mg miltelių injekciniam tirpalui skaidraus bespalvio I tipo stiklo 10 ml flakonuose su bromobutilo gumos kamščiu ir pilkos spalvos aliuminio gaubteliu su nuplėšiamu plastiko dangteliu.

Pakuotės dydžiai

1 flakonas
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 3 flakonai (3 pakuotės po 1 flakoną).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vaistinį preparatą reikia tirpinti aseptinėmis sąlygomis.

Tirpinimo instrukcijos kiekvienam flakonui

1. **Flakono turinį reikia ištirpinti 1,2 ml sterilaus injekcinio vandens**, geriausia naudojant 2 ar 3 ml švirkštą ir 21 dydžio adatą. Sterilaus injekcinio vandens srovelę reikia sušvirkšti vertikaliai į liofilizuotų miltelių gabalėlio centrą. Tirpinimo metu flakoną reikia laikyti kambario temperatūroje, atsargiai pasukiojant 10 sekundžių sukamaisiais judesiais kas 15 sekundžių, kol milteliai ištirpsta.

*Pastaba. Paruošto tirpalo procedūros metu **negalima kratyti**, nes gali susiformuoti vaistinio preparato putos arba iškristi nuosėdos. Paprastai milteliai ištirpinami per 5 minutes po sterilaus injekcinio vandens pridėjimo, bet gali prireikti ir daugiau laiko.*

2. Jeigu tirpinant Nucalą naudojamas mechaninis tirpinimo įrenginys (sūkurinis purkštukas), miltelius galima ištirpinti sukiojant 450 apsisukimų per minutę greičiu ne ilgiau kaip 10 minučių. Taip pat yra priimtina sukioti 1 000 apsisukimų per minutę greičiu ne ilgiau kaip 5 minutes.
3. Po miltelių ištirpinimo prieš vartojant Nucalą reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir įvertinti tirpalo skaidrumą. Tirpalas turi būti skaidrus ar keičiantis spalvą (opalinis), bespalvis ar šviesiai gelsvos ar rusvos spalvos ir jame neturi būti matomų dalelių. Vis dėlto, numatoma, kad jame gali būti mažų oro burbuliukų, kurie yra priimtini. Tirpalo, kuriame yra likusių kietųjų dalelių, arba kuris yra drumstas ar pienoškos išvaizdos, vartoti negalima.
4. Paruoštą tirpalą, jeigu iš karto nevartojamas, reikia:
 - apsaugoti nuo saulės šviesos;
 - laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje, negalima užšaldyti;
 - nevartoti, jeigu nebuvo suvartotas per 8 valandas po miltelių ištirpinimo.

100 mg dozės vartojimo instrukcijos

1. Leidžiant vaistinį preparatą po oda, geriausia naudoti 1 ml polipropileno švirkštą su vienkartinė nuo 21 dydžio iki 27 dydžio x 0,5 colių (13 mm) adata.
2. Prieš pat vartojimą reikia ištraukti 1 ml paruošto Nucalą tirpalo. Paruošto tirpalo negalima kratyti procedūros metu, nes gali susiformuoti vaistinio preparato putos ar nuosėdos.
3. Suleisti 1 ml injekcinio tirpalo (atitinka 100 mg mepolizumabo) po žasto, šlaunies ar pilvo oda.

Jeigu skirtai dozei suleisti reikia daugiau kaip vieno flakono, pakartokite nuo 1 iki 3 veiksmus. Rekomenduojama atskiras injekcijas leisti į skirtingas vietas bent 5 cm atstumu.

40 mg dozės vartojimo instrukcijos

1. Leidžiant vaistinį preparatą po oda, geriausia naudoti 1 ml polipropileno švirkštą su vienkartinė nuo 21 dydžio iki 27 dydžio x 0,5 colių (13 mm) adata.
2. Prieš pat vartojimą reikia ištraukti 0,4 ml paruošto Nucalą tirpalo. Paruošto tirpalo negalima kratyti procedūros metu, nes gali susiformuoti vaistinio preparato putos ar nuosėdos.
3. Suleisti 0,4 ml injekcinio tirpalo (atitinka 40 mg mepolizumabo) po žasto, šlaunies ar pilvo oda.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. gruodžio 2 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 10 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimas ir adresas

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Jungtinės Amerikos Valstijos

Arba

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90,
Torre, 43056,
Italija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytoje Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato PASP per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONO DĖŽUTĖ (UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatas 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

1 užpildytas švirkštiklis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštiklį laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatas 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Sudėtinė pakuotė: 3 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 1)
Sudėtinė pakuotė: 9 užpildyti švirkštikliai (9 pakuotės po 1)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštiklį laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/004 (3 pakuotės po 1 užpildytą švirkštiklį)

EU/1/15/1043/007 (9 pakuotės po 1 užpildytą švirkštiklį)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbato 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

1 užpildytas švirkštiklis. Sudėtinės pakuotės dalių parduoti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštiklį laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nucala 100 mg injekcija
mepolizumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONO DĖŽUTĖ (UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatas 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala 100 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbato 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Sudėtinė pakuotė: 3 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 1)

Sudėtinė pakuotė: 9 užpildyti švirkštai (9 pakuotės po 1)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/006 (3 pakuotės po 1 užpildytą švirkštą)

EU/1/15/1043/008 (9 pakuotės po 1 užpildytą švirkštą)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala 100 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbato 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas. Sudėtinės pakuotės dalių parduoti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala 100 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nucala 100 mg injekcija
mepolizumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONO DĖŽUTĖ (UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,4 mililitro yra 40 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatas 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala 40 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,4 mililitro yra 40 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatas 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Sudėtinė pakuotė: 3 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 1)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala 40 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO Langelio)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,4 mililitro yra 40 mg mepolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbato 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas. Sudėtinės pakuotės dalių parduoti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti ne šaldytuve ne ilgiau kaip 7 paras žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

nucala 40 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nucala 40 mg injekcija
mepolizumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ (ATSKIRA PAKUOTĖ, ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nucala 100 mg milteliai injekciniam tirpalui
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg mepolizumabo (100 mg/ml ištirpinus miltelius)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, polisorbatas 80

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruoštą tirpalą leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik vienkartiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ (3 PAKUOTĖS PO 1 FLAKONĄ - SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nucala 100 mg milteliai injekciniam tirpalui
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg mepolizumabo (100 mg/ml ištirpinus miltelius)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, polisorbatai 80

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

Sudėtinė pakuotė: 3 flakonai (3 pakuotės po 1 flakoną).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruoštą tirpalą leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (TIK SUDĖTINĖ PAKUOTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nucala 100 mg milteliai injekciniam tirpalui
mepolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg mepolizumabo (100 mg/ml ištirpinus miltelius)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, polisorbatas 80

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

Sudėtinės pakuotės dalys atskirai neparduodamos.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruoštą tirpalą leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik vienkartiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1043/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nucala 100 mg milteliai injekciniam tirpalui
mepolizumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

mepolizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nucala ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nucala
3. Kaip vartoti Nucala
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nucala
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Nuosekios (veiksmas po veiksmo) vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Nucala ir kam jis vartojamas

Nucala sudėtyje yra veikliosios medžiagos **mepolizumabo** (*monokloninis antikūnas*), kuris yra baltymas, atpažįstantis organizme specifines medžiagas taikinius. Nucala gydoma suaugusiųjų, paauglių bei 6 metų ir vyresnių vaikų **sunki astma** ir **EGPA** (eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu). Šiuo vaistu taip pat gydomas suaugusiųjų **LRSsNP** (lėtinis rinosinusitas su nosies polipais) ir **HES** (hipereozinofilinis sindromas).

Mepolizumabas (veiklioji Nucala medžiaga) slopina baltymo, vadinamo *interleukinu 5*, veiklą. Užslopinęs šio baltymo veiklą, Nucala neleidžia kaulų čiulpams gaminti eozinofilų bei mažina eozinofilų kiekį kraujotakoje ir plaučiuose.

Sunki eozinofilinė astma

Kai kurių sunkia astma sergančių žmonių kraujyje ir plaučiuose būna per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis). Ši būklė yra vadinama *eozinofiline astma* – astmos tipas, kurį galima gydyti Nucala.

Nucala gali sumažinti astmos priepuolių skaičių, jeigu jau vartojate arba Jūsų vaikas vartoja vaistų (pvz., dideles įkvepiamųjų vaistų dozes), bet astma nėra gerai kontroliuojama šių vaistų. Jeigu vartojate vaistų, kurie vadinami *geriamaisiais kortikosteroidais*, Nucala taip pat gali padėti sumažinti šių vaistų paros dozę, būtiną Jūsų astmai kontroliuoti.

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSsNP)

LRSsNP – tai sutrikimas, kai žmonių kraujyje ir nosies bei prienosinių ančių gleivinėse nustatoma per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo kūnelių rūšis). Dėl šio sutrikimo gali pasireikšti tokie simptomai, kaip užgulta nosis bei uoslės praradimas ir nosies viduje gali augti minkšti drebučių konsistencijos augliai, vadinami nosies polipais.

Nucala sumažina eozinofilų skaičių kraujyje ir gali sumažinti polipų dydį, atpalaiduoja nosies užgulimą ir padeda išvengti nosies polipų šalinimo operacijos. Nucala taip gal gali padėti sumažinti geriamųjų kortikosteroidų, vartojamų simptomams suvaldyti, poreikį.

Eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA)

EGPA – tai sutrikimas, kai žmonių kraujyje ir audiniuose nustatoma per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) ir taip pat pasireiškia tam tikros formos *vaskulitas*. Tai reiškia, kad kraujagysles apėmęs uždegimas. Toks sutrikimas dažniausiai paveikia plaučius ir prienosinius ančius, bet dažnai ir kitus organus: odą, širdį bei inkstus.

Nucala gali suvaldyti ir uždelsti šių EGPA simptomų paūmėjimą. Šis vaistas taip gal gali padėti sumažinti kasdieninę *geriamųjų kortikosteroidų*, kuriuos vartojate simptomams suvaldyti, dozę.

Hipereozinofilinis sindromas (HES)

Hipereozinofilinis sindromas (HES) – tai sutrikimas, kai kraujyje nustatoma per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis). Šios ląstelės gali pažeisti kūno organus, ypač širdį, plaučius, nervus ir odą.

Nucala padeda susilpninti simptomus ir išvengti paūmėjimų. Jeigu vartojate vaistus, vadinamus *geriamaisiais kortikosteroidais*, Nucala taip pat gali padėti sumažinti jų paros dozę, kurios Jums reikia HES simptomams (paūmėjimams) suvaldyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nucalą

Nucalą vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** mepolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

➔ Jeigu galvojate, kad yra tokių aplinkybių, **pasitarkite su savo gydytoju**.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Astmos pasunkėjimas

Kai kuriems žmonėms pasireiškia su astma susijęs šalutinis poveikis arba jų astma pasunkėja gydymo Nucala metu.

➔ Jeigu pradėjus gydymą Nucala, Jūsų astma ir toliau išlieka nekontroliuojama arba pasunkėja, apie tai **pasakykite savo gydytojui ar slaugytojai**.

Alerginės ir injekcijos vietos reakcijos

Į organizmą suleisti šios rūšies vaistai (*monokloniniai antikūnai*) gali sukelti sunkias alergines reakcijas (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jei Jums galėjo būti pasireiškusi panaši reakcija suleidus kokią nors injekciją ar vaistus,

➔ **pasakykite savo gydytojui prieš leidžiant Nucalą**.

Parazitinės infekcijos

Nucala gali susilpninti Jūsų organizmo atsparumą parazitų sukeltoms infekcinėms ligoms. Jeigu jau esate užsikrėtę parazitų infekcija, nuo jos reikia išsigydyti prieš pradedant gydymą Nucala. Jeigu Jūs gyvenate regione, kuriame yra paplitusi tokia infekcija, arba vykstate į tokį regioną:

➔ **pasitarkite su savo gydytoju**, jeigu manote, kad yra tokių aplinkybių.

Vaikai ir paaugliai

Sunki eozinofilinė astma

Užpildytas švirkštiklis nėra skirtas vartoti **jaunesniems kaip 12 metų vaikams** sunkiai eozinofilinei astmai gydyti.

Jeigu vaikui yra 6-11 metų, kreipkitės į savo gydytoją, kuris paskirs rekomenduojamą Nucala dozę, kurią suleis slaugytojas arba gydytojas.

LRSsNP

Šis vaistas nėra skirtas vartoti **vaikams arba paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų** LRSsNP gydyti.

EGPA

Šis vaistas nėra skirtas vartoti **jaunesniems kaip 6 metų vaikams** EGPA gydyti.

HES

Šis vaistas nėra skirtas vartoti **vaikams arba paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų** HES gydyti.

Kiti vaistai ir Nucala

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite savo gydytojui**.

Kiti vaistai astmai, LRSsNP, EGPA arba HES gydyti

- ✗ **negalima staigiai nutraukti** dabar vartojamų vaistų nuo astmos, LRSsNP, EGPA arba HES vartojimo iš karto, pradėjus vartoti Nucala. Šių vaistų (ypač tų, kurie vadinami *geriamaisiais kortikosteroidais*) vartojimas turi būti nutraukiamas palaipsniui, tiesiogiai prižiūrint gydytojui ir atsižvelgiant į organizmo atsaką į Nucala.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju**.

Nežinoma, ar Nucala sudėtyje esančios medžiagos gali prasiskverbti į motinos pieną. **Jeigu žindote kūdikį, turite pasitarti su savo gydytoju** prieš vartodama Nucala.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šalutinis poveikis, kurį gali sukelti Nucala, paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Nucala sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nucala

Nucala suleidžiamas po oda (*injekcija po oda*).

Jūsų gydytojas arba slaugytojas nuspręs, ar galite savarankiškai susileisti arba Jūsų globėjas gali suleisti Nucala. Jeigu tinkama, jie apmokys Jus arba Jūsų globėją, kaip taisyklingai suleisti Nucala.

Nucala suleisti nuo 6 iki 11 metų vaikams turi gydytojas, slaugytojas arba apmokytas globėjas.

Sunki eozinofilinė astma

Rekomenduojama dozė suaugusiems ir 12 metų ar vyresniems paaugliams yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

LRSsNP

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

EGPA

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir 12 metų ir vyresniems paaugliams yra 300 mg. Jums bus suleidžiama po 3 injekcijas kas keturias savaites.

6–11 metų vaikai

Vaikai, sveriantys 40 kg arba daugiau:

Rekomenduojama dozė yra 200 mg. Jums bus suleidžiama po 2 injekcijas kas keturias savaites.

Vaikai, sveriantys mažiau kaip 40 kg:

Rekomenduojama dozė yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

Nauja injekcijos vieta turi būti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

HES

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 300 mg. Jums bus suleidžiama po 3 injekcijas kas keturias savaites.

Injekcijos vietos turi būti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

Užpildytų švirkštiklių vartojimo instrukcijos pateiktos kitoje šio pakuotės lapelio pusėje.

Ką daryti pavartojus per didelę Nucala dozę?

Jeigu galvojate, kad susileidote per daug Nucala, **kreipkitės patarimo į savo gydytoją.**

Pamiršus pavartoti Nucala

Turite susileisti arba Jus prižiūrintys asmenys turi Jums suleisti kitą Nucala dozę iš karto, kai tik prisiminsite. Jeigu nepastebėtumėte, kad praleidote dozę, iki pat kitos dozės suleidimo laiko, tokiu atveju susileiskite tik kitą dozę, kaip planuota. Jeigu abejojate, kaip elgtis, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Nucala

Nenutraukite gydymo Nucala injekcijomis, nebent taip nurodys Jūsų gydytojas. Pertraukus arba nutraukus gydymą Nucala, Jūsų simptomai ir prieuoliai gali atsinaujinti.

Jeigu Jūsų simptomai pasunkėja, nepaisant leidžiamų Nucala injekcijų,

→ kreipkitės į savo gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nucala šalutinis poveikis dažniausiai būna lengvas ar vidutinio sunkumo, bet kartais gali būti ir sunkus.

Alerginės reakcijos

Kai kuriems žmonėms gali pasireikšti alerginės arba į alergines panašios reakcijos. Tokios reakcijos gali pasireikšti dažnai (jos pasireiškia **ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių**). Jos dažniausiai atsiranda per keletą minučių ar valandų po injekcijos, bet kartais simptomų gali atsirasti ir keliomis paromis vėliau.

Gali pasireikšti šie simptomai:

- krūtinės spaudimas, kosulys, kvėpavimo pasunkėjimas;
- alpimas, galvos svaigimas, apsvaigimo pojūtis (dėl kraujospūdžio sumažėjimo);
- akių vokų, veido, lūpų, liežuvio ar burnos patinimas;
- dilgėlinė;
- išbėrimas.

➔ Jeigu galvojate, kad Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškė tokia reakcija, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) galėjo būti pasireiškusi panaši reakcija suleidus kokią nors injekciją ar vaistus,

➔ **pasakykite savo gydytojui prieš Jums (ar Jūsų vaikui) leidžiant Nucalą.**

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti

Labai dažnas

Gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- galvos skausmas.

Dažnas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- krūtinės ląstos infekcinė liga, kurios simptomai gali būti kosulys ir karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas);
- šlapimo takų infekcinė liga (kraujas šlapime, skausmingas ir dažnas šlapinimasis, karščiavimas, apatinės nugaros dalies skausmas);
- viršutinės pilvo dalies skausmas (pilvo skausmas ar diskomfortas viršutinėje pilvo dalyje);
- karščiavimas (didelė kūno temperatūra);
- egzema (niežtinčios raudonos odos dėmės);
- injekcijos vietos reakcija (šalia vaisto suleidimo vietos esančios odos skausmas, paraudimas, patinimas, niežulys ir deginimo pojūtis);
- nugaros skausmas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- faringitas (gerklės skausmas);
- nosies užsikimšimas (nosies užgulimas).

Nedažnas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100** žmonių

- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*).

Retas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000** žmonių

- sunkios alerginės reakcijos (*anafilaksija*)

➔ Jeigu pasireiškia kuris nors iš šių simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite savo gydytojui ar slaugytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nucala

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Nucala vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nucala užpildytą švirkštiklį galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne ilgiau kaip 7 paras neatidarytoje kartono dėžutėje kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pakuotę, kuri ne šaldytuve buvo laikoma ilgiau kaip 7 paras, reikia išmesti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nucala sudėtis

Veiklioji medžiaga yra mepolizumabas.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje viename mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatas 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

Nucala išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nucala yra 1 mililitras skaidraus ar keičiančio spalvą (opalinio), bespalvio arba gelsvos ar rusvos spalvos tirpalo, kuris tiekiamas vienkartiniam užpildytame švirkštiklyje.

Tiekiamos Nucala pakuotės, kuriose yra 1 užpildytas švirkštiklis, arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 3 x 1 užpildyti švirkštikliai arba 9 x 1 užpildyti švirkštikliai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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**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

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Nuoseklios (veiksmas po veiksmo) užpildyto švirkštiklio naudojimo instrukcijos

Suleisti po vieną dozę kas keturias savaites.

Tiksliai laikykitės šių nurodymų, kaip naudoti užpildytą švirkštiklį. Nesilaikant šių instrukcijų, užpildytas švirkštiklis gali veikti netinkamai. Be to, Jus apmokys, kaip naudoti užpildytą švirkštiklį. Nucala užpildytas švirkštiklis naudojamas **tik suleisti vaistą po oda** (injekcija po oda).

Kaip laikyti Nucala

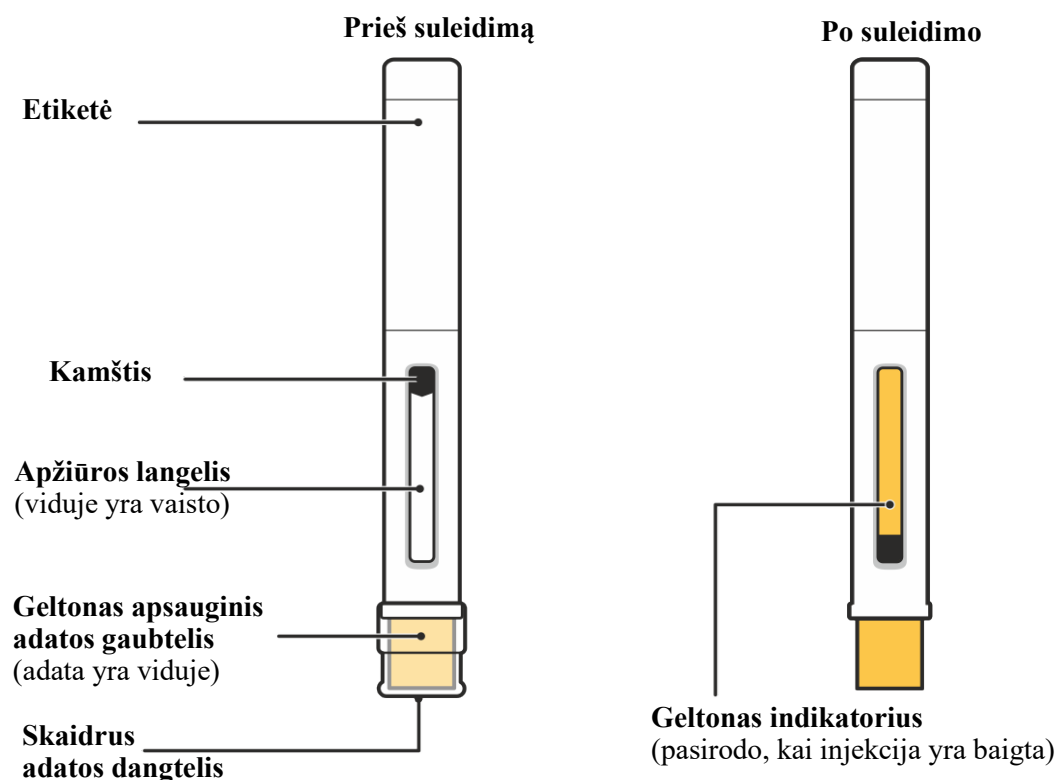
- Prieš vartojimą laikyti šaldytuve.
- Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštiklį laikyti kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Jeigu reikia, Nucala užpildytą švirkštiklį galima ne ilgiau kaip 7 paras laikyti neatidarytoje kartono dėžutėje kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pakuotę, kuri ne šaldytuve buvo laikoma ilgiau kaip 7 paras, reikia saugiai sunaikinti.
- Negalima laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Prieš vartojant Nucala

Užpildytą švirkštiklį galima vartoti tik vieną kartą ir po to reikia iš karto išmesti.

- Nucala užpildytais švirkštikliais **negalima** dalintis su kitais asmenimis.
- Švirkštiklio **negalima** kratyti.
- Švirkštiklio, kuris buvo nukritęs ant kieto paviršiaus, naudoti **negalima**.
- Jeigu atrodo, kad švirkštiklis yra sugadintas, jo naudoti **negalima**.
- **Negalima** nuimti adatos dangtelio iki pat injekcijos.

Susipažinkite su savo užpildytu švirkštikliu



Pasiruoškite

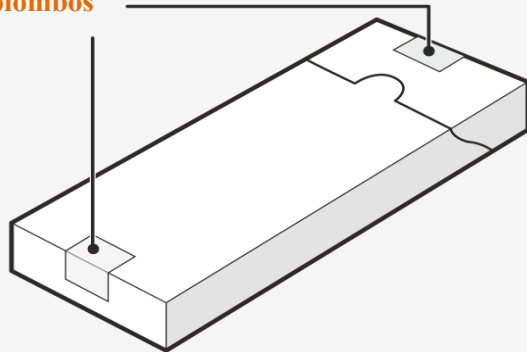
1. Pasiruoškite priemones, kurių Jums prireiks

Pasirinkite patogų, gerai apšviestą švarų paviršių. Įsitikinkite, kad pasiekiate:

- Nucala užpildytą švirkštiklį;
- alkoholio valiklį (nėra pakuotėje);
- marlės arba medvilninės vatos rutuliuką (nėra pakuotėje).

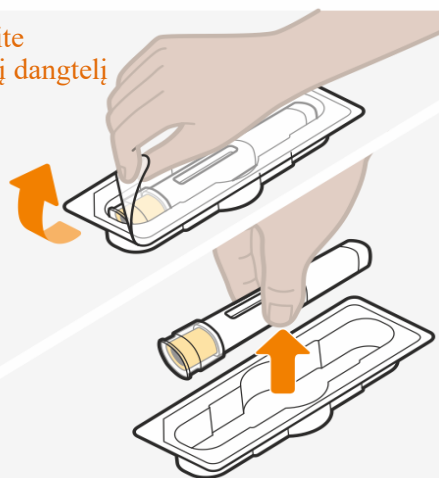
2. Išimkite užpildytą švirkštiklį

Apsauginės
plombos



Įsitikinkite, kad **apsauginės plombos** yra nepažeistos.

Nuplėškite
plastikinį dangtelį



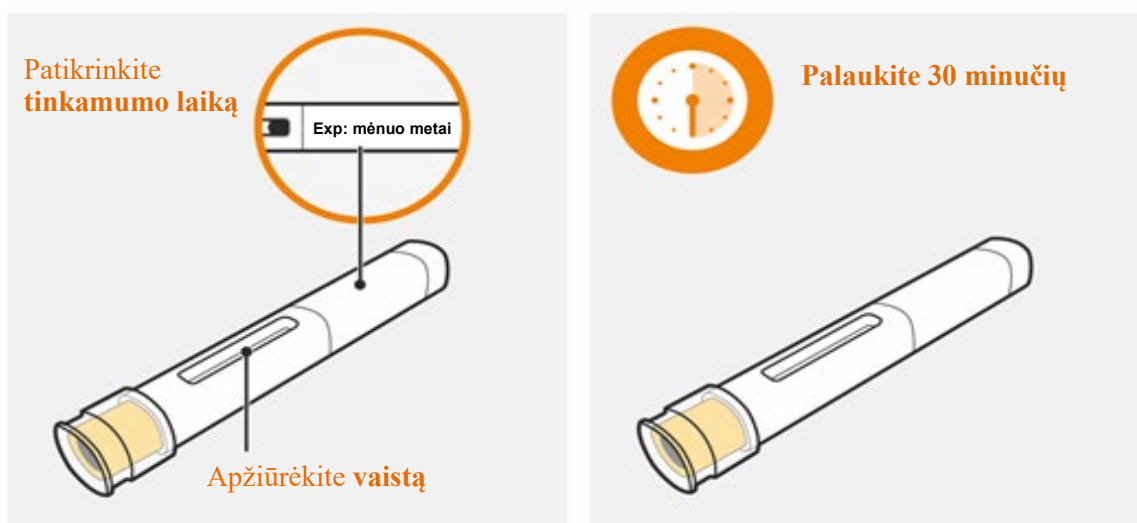
Išimkite švirkštiklį iš dėklo.

- Kartono dėžutę išimkite iš šaldytuvo. Patikrinkite, ar nepažeistos apsauginės plombos.
- Dėklą išimkite iš kartono dėžutės.
- Nuplėškite nuo dėklo apsauginę plėvelę.
- Atsargiai išimkite švirkštiklį iš dėklo suėmę per vidurį.
- Švirkštiklį padėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus, kambario temperatūroje, atokiau nuo tiesioginių saulės spindulių, vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Jeigu kartono dėžutės apsauginė plomba pažeista, švirkštiklio naudoti **negalima**.

Šiame etape adatos dangtelio nuimti **negalima**.

3. Prieš vartojimą apžiūrėkite ir palaukite 30 minučių



- Patikrinkite švirkštiklio etiketėje nurodytą tinkamumo laiką.
- Per apžiūros langelį patikrinkite, ar tirpalas yra skaidrus (jame nėra drumsčių ar dalelių), bespalvis ar gelsvos ar rusvos spalvos.
- Normalu matyti vieną ar daugiau oro burbuliukų.
- Prieš leisdami, palaukite 30 minučių (bet ne ilgiau kaip 8 valandas).

Negalima vartoti, jei pasibaigęs tinkamumo laikas.

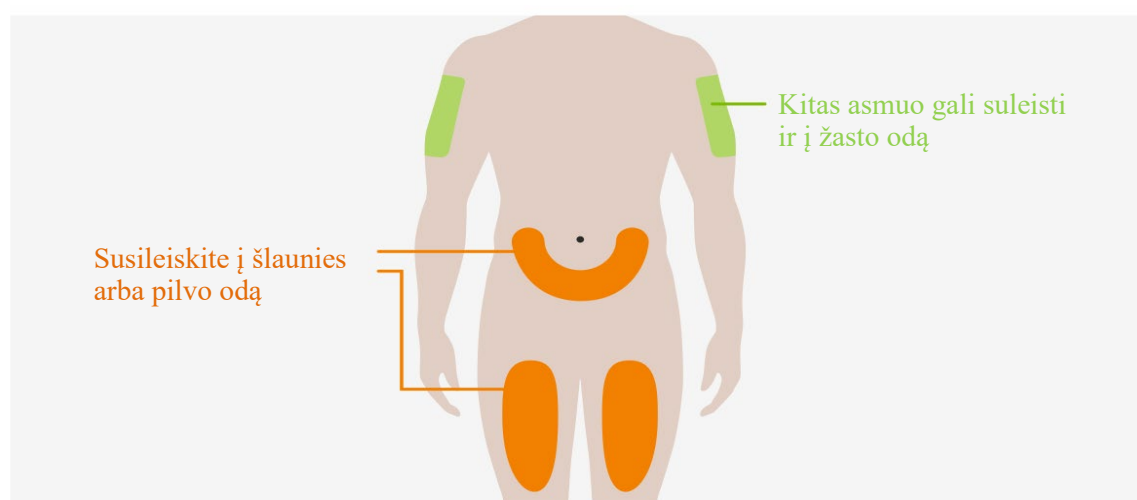
Švirkštiklio **negalima** šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje.

Vaisto leisti **negalima**, jeigu tirpalas atrodo drumstas ar jo spalva yra pakitusi arba jame yra dalelių.

Nenaudokite švirkštiklio, jeigu jis buvo išimtas iš dėžutės ilgiau negu 8 valandas.

Negalima nuimti adatos dangtelio atliekant šį veiksmą.

4. Pasirinkite injekcijos vietą



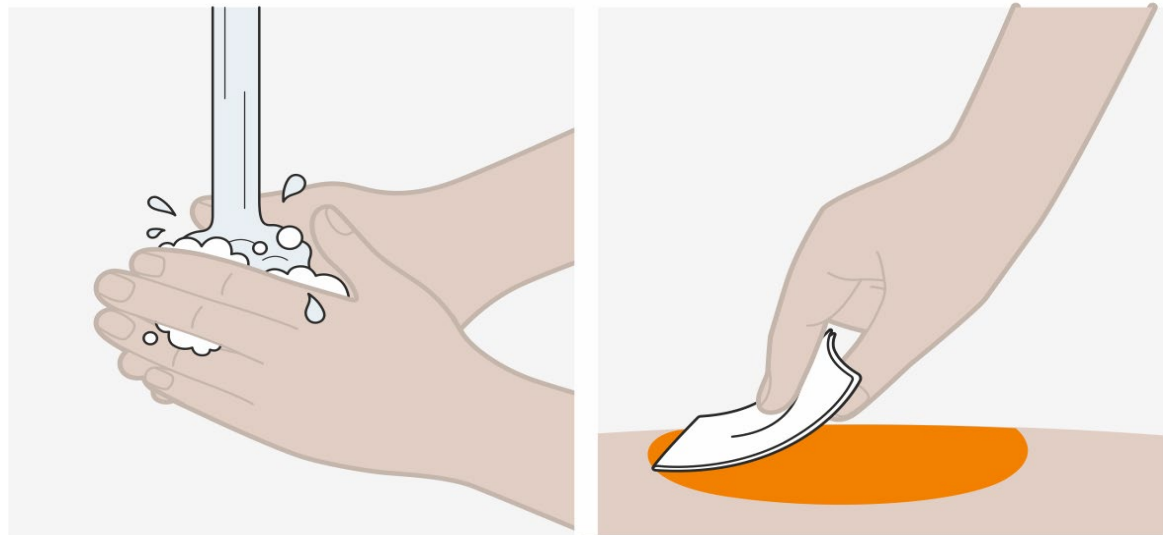
- Galite susileisti Nucala į šlaunį arba pilvą.
- Jeigu vaistą Jums suleidžia kas nors kitas, jį galima suleisti ir į žastą.

- Jeigu dozei suvartoti reikia daugiau kaip vienos injekcijos, kiekvieną injekciją leiskite bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

Negalima leisti injekcijos į mėlynių pažeistą, jautrią, paraudusią ar sukiėtėjusią odą.

Negalima leisti injekcijos 5 cm atstumu aplink bambą.

5. Nuvalykite injekcijos vietą

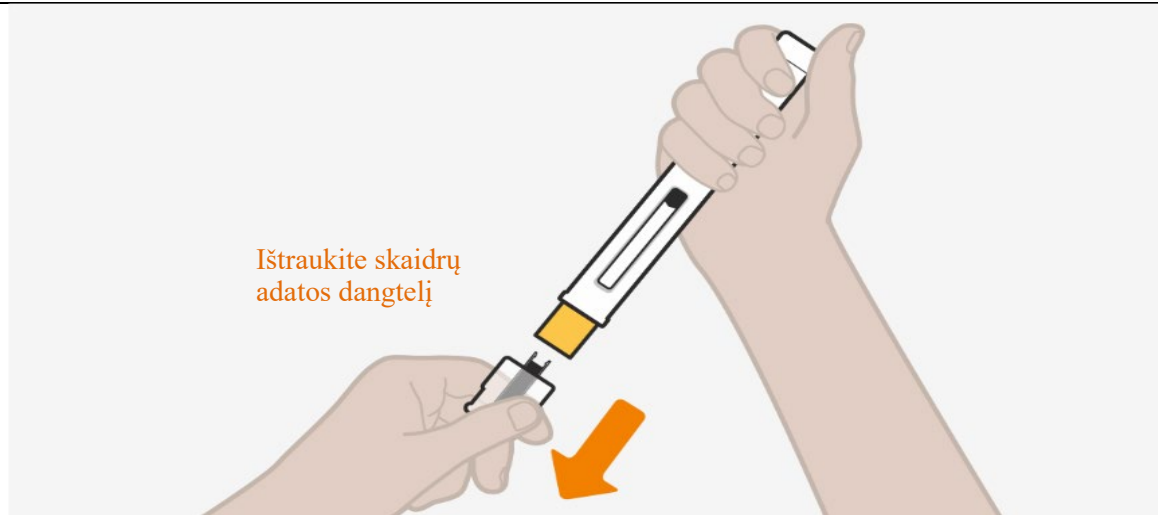


- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Nuvalykite injekcijos vietos odą su servetėle su alkoholiu ir leiskite nudžiūti ore.

Negalima pakartotinai liesti injekcijos vietos tol, kol baigsite leisti injekciją.

Suleidimas

6. Nuimkite skaidrų adatos dangtelį

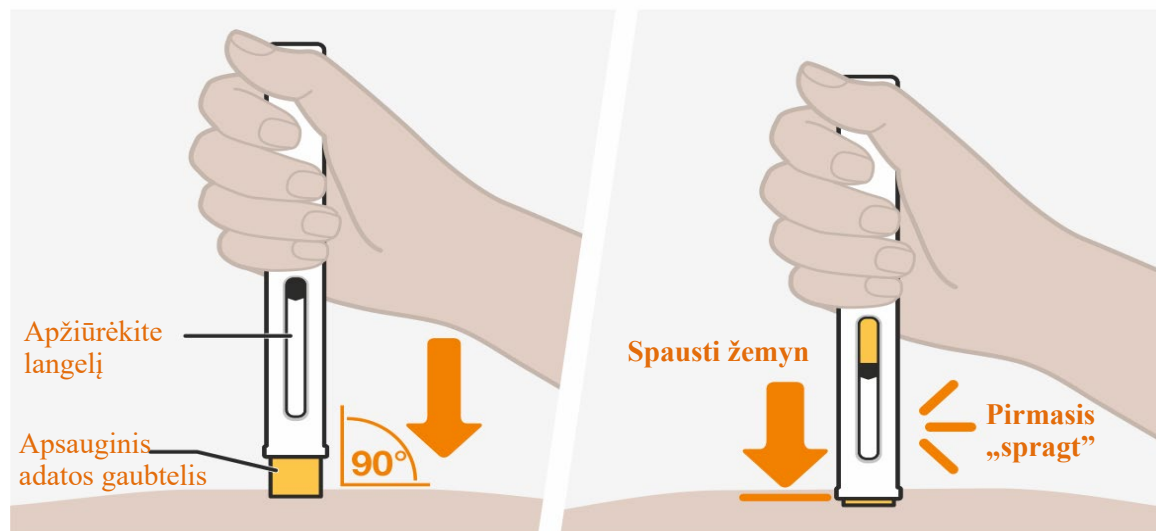


- Nuimkite skaidrų adatos dangtelį nuo švirkštiklio, stipriai patraukdami jį išilgai švirkštiklio ašies.
- Nesijaudinkite, jeigu ant adatos galiuko pasirodo tirpalo lašas. Tai yra normalu.
- Nuėmę adatos dangtelį, vaistą iš karto suleiskite (**visada** per 5 minutes).

Negalima pirštais liesti geltonos spalvos apsauginio adatos gaubtelio. Taip galima per anksti aktyvinti švirkštiklį ir susižeisti adata.

Nuėmus, **negalima** adatos dangtelio vėl uždėti ant švirkštiklio, nes taip galima atsitiktinai pradėti injekciją.

7. Pradėkite injekciją

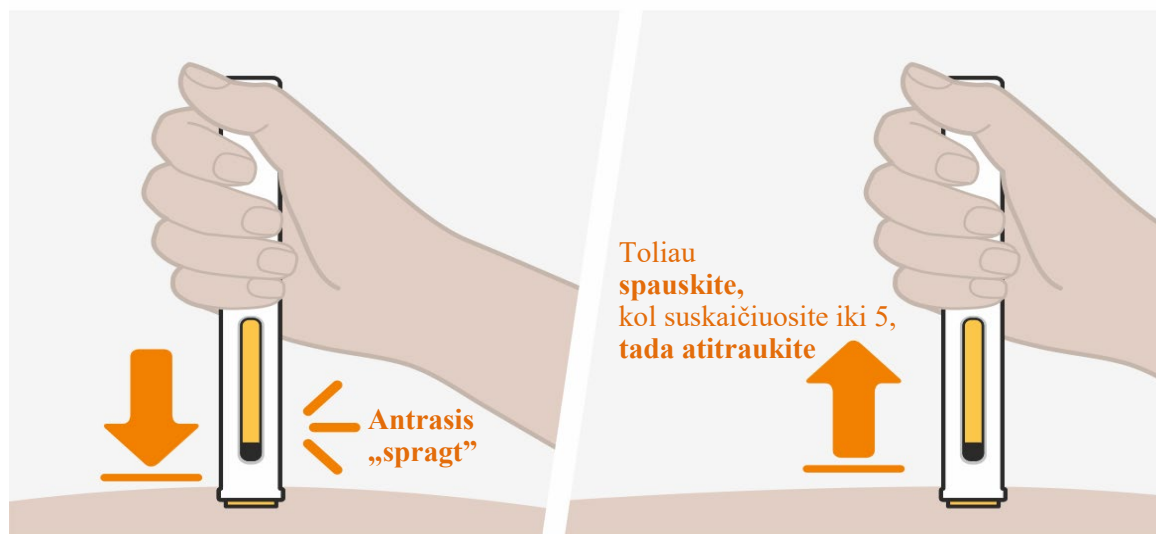


- Laikykite švirkštiklį taip, kad apžiūros langelis būtų atsuktas į Jus ir galėtumėte jį matyti, o geltonos spalvos apsauginis adatos gaubtelis būtų nukreiptas žemyn.
- Švirkštiklį padėkite tiesiai prie injekcijos vietos, prispausdami geltonos spalvos apsauginį gaubtelį statmenai prie odos paviršiaus (kaip parodyta).
- Norėdami pradėti injekciją, visą laiką spauskite švirkštiklį prie odos jo neatitraukdami. Geltonos spalvos apsauginis gaubtelis sulys į švirkštiklį.
- Išgirdę pirmąjį „spragt“, žinosite, kad injekcija pradėta leisti.
- Susileidžiant dozę, geltonos spalvos indikatorius apžiūros langeliu judės žemyn.

Šiame etape **negalima** atitraukti švirkštiklio nuo odos, nes dėl to gali būti suleista ne visa vaisto dozė. Gali užtrukti iki 15 sekundžių, kol injekcija bus baigta.

Jeigu geltonos spalvos apsauginis adatos gaubtelis neįlenda į švirkštiklį taip, kaip aprašyta, švirkštiklio naudoti **negalima**. Išmeskite jį (žr. 9 veiksmą) ir, paėmę naują švirkštiklį, pradėkite nuo pradžių.

8. Laikykite švirkštiklį, kad užbaigtumėte injekciją



- Nepertraukiamai spauskite švirkštiklį, kol išgirsite antrąjį „spragt“, o kamštis ir geltonos spalvos indikatorius nustos judėti ir užpildys apžiūros langelį.
- Neatitraukite švirkštiklio, kol suskaičiuosite iki 5. Tada atitraukite švirkštiklį nuo odos.
- Jeigu **negirdėjote** antrojo „spragt“:
 - patikrinkite, ar visas apžiūros langelis yra užpildytas geltonos spalvos indikatoriumi;
 - jeigu abejojate, švirkštiklį laikykite prispaudę dar 15 sekundžių, kad būtumėte tikri, jog injekcija yra baigta.

Negalima atitraukti švirkštiklio, jeigu abejojate, ar injekcija yra baigta.

- Injekcijos vietoje galite pastebėti nedidelį kraujolašą. Tai yra normalu. Jei reikia, trumpam prispauskite medvilninės vatos rutuliuką arba marlę.

Injekcijos vietos **negalima** trinti.

Atliekų tvarkymas

9. Panaudotą švirkštiklį išmeskite

- Panaudotą švirkštiklį ir adatos dangtelį reikia išmesti, laikantis vietinių reikalavimų. Jeigu reikia, pasiklauskite savo gydytojo arba vaistininko.
- **Panaudotus švirkštiklius ir adatos dangtelius laikykite vaikams nematomoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nucala 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

mepolizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nucala ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nucalą
3. Kaip vartoti Nucalą
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nucalą
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Nuoseklos (veiksmas po veiksmo) vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Nucala ir kam jis vartojamas

Nucala sudėtyje yra veikliosios medžiagos **mepolizumabo** (*monokloninis antikūnas*), kuris yra baltymas, atpažįstantis organizme specifines medžiagas taikinius. Nucalą gydoma suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų ar vyresnių vaikų **sunki astma** ir **EGPA** (eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu). Šiuo vaistu taip pat gydomas suaugusiųjų **LRSsNP** (lėtinis rinosinusitas su nosies polipais) ir **HES** (hipereozinofilinis sindromas).

Mepolizumabas (veiklioji Nucala medžiaga) slopina baltymo, vadinamo *interleukinu 5*, veiklą. Užslopinęs šio baltymo veiklą, Nucala neleidžia kaulų čiulpams gaminti eozinofilų bei mažina eozinofilų kiekį kraujotakoje ir plaučiuose.

Sunki eozinofilinė astma

Kai kurių sunkia astma sergančių žmonių kraujyje ir plaučiuose būna per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis). Ši būklė yra vadinama *eozinofiline astma* – astmos tipas, kurį galima gydyti Nucala.

Nucala gali sumažinti astmos priepuolių skaičių, jeigu jau vartojate arba Jūsų vaikas vartoja vaistų (pvz., dideles įkvėpiamųjų vaistų dozes), bet Jūsų astma nėra gerai kontroliuojama šių vaistų. Jeigu vartojate vaistų, kurie vadinami *geriamaisiais kortikosteroidais*, Nucala taip pat gali padėti sumažinti šių vaistų paros dozę, būtiną Jūsų astmai kontroliuoti.

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSsNP)

LRSsNP – tai sutrikimas, kai žmonių kraujyje ir nosies bei prienosinių ančių gleivinėse nustatoma per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo kūnelių rūšis). Dėl šio sutrikimo gali pasireikšti tokie simptomai, kaip užgulta nosis bei uoslės praradimas ir nosies viduje gali augti minkšti drebučių konsistencijos augliai, vadinami nosies polipais.

Nucala sumažina eozinofilų skaičių kraujyje ir gali sumažinti polipų dydį, atpalaiduoja nosies užgulimą ir padeda išvengti nosies polipų šalinimo operacijos.

Nucala taip gal gali padėti sumažinti geriamųjų kortikosteroidų, vartojamų simptomams suvaldyti, poreikį.

Eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA)

EGPA – tai sutrikimas, kai žmonių kraujyje ir audiniuose nustatoma per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) ir taip pat pasireiškia tam tikros formos *vaskulitas*. Tai reiškia, kad kraujagysles apėmęs uždegimas. Toks sutrikimas dažniausiai paveikia plaučius ir prienosinius ančius, bet dažnai ir kitus organus: odą, širdį bei inkstus.

Nucala gali suvaldyti ir uždelsti šių EGPA simptomų paūmėjimą. Šis vaistas taip gal gali padėti sumažinti kasdieninę *geriamųjų kortikosteroidų*, kuriuos vartojate simptomams suvaldyti, dozę.

Hipereozinofilinis sindromas (HES)

Hipereozinofilinis sindromas (HES) – tai sutrikimas, kai kraujyje nustatoma per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis). Šios ląstelės gali pažeisti kūno organus, ypač širdį, plaučius, nervus ir odą. Nucala padeda susilpninti simptomus ir išvengti paūmėjimų. Jeigu vartojate vaistus, vadinamus *geriamaisiais kortikosteroidais*, Nucala taip pat gali padėti sumažinti jų paros dozę, kurios Jums reikia HES simptomams (paūmėjimams) suvaldyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nucalą

Nucalą vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** mepolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

➔ Jeigu galvojate, kad yra tokių aplinkybių, **pasitarkite su savo gydytoju**.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Astmos pasunkėjimas

Kai kuriems žmonėms pasireiškia su astma susijęs šalutinis poveikis arba jų astma pasunkėja gydymo Nucala metu.

➔ Jeigu pradėjus gydymą Nucala, Jūsų astma ir toliau išlieka nekontroliuojama arba pasunkėja, apie tai **pasakykite savo gydytojui ar slaugytojai**.

Alerginės ir injekcijos vietos reakcijos

Į organizmą suleisti šios rūšies vaistai (*monokloniniai antikūnai*) gali sukelti sunkias alergines reakcijas (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jei Jums galėjo būti pasireiškusi panaši reakcija suleidus kokią nors injekciją ar vaistus,

➔ **pasakykite savo gydytojui prieš leidžiant Nucalą**.

Parazitinės infekcijos

Nucala gali susilpninti Jūsų organizmo atsparumą parazitų sukeltoms infekcinėms ligoms. Jeigu jau esate užsikrėtę parazitų infekcija, nuo jos reikia išsigydyti, prieš pradėdant gydymą Nucala. Jeigu Jūs gyvenate regione, kuriame yra paplitusi tokia infekcija, arba vykstate į tokį regioną:

➔ **pasitarkite su savo gydytoju**, jeigu manote, kad yra tokių aplinkybių.

Vaikai ir paaugliai

Sunki eozinofilinė astma

Užpildyti švirkštai nėra skirti vartoti **jaunesniems kaip 12 metų vaikams** sunkiai eozinofilinei astmai gydyti.

Jeigu vaikui yra 6-11 metų, kreipkitės į savo gydytoją, kuris paskirs rekomenduojamą Nucala dozę, kurią suleis slaugytojas arba gydytojas.

LRSsNP

Šis vaistas nėra skirtas vartoti **vaikams arba paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų** LRSsNP gydyti.

EGPA

Šis vaistas nėra skirtas vartoti **jaunesniems kaip 6 metų vaikams** sunkiai EGPA gydyti.

HES

Šis vaistas nėra skirtas vartoti **vaikams arba paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų**, HES gydyti.

Kiti vaistai ir Nucala

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite savo gydytojui**.

Kiti vaistai astmai, LRSsNP, EGPA arba HES gydyti

- ✗ **negalima staigiai nutraukti** dabar vartojamų vaistų nuo astmos LRSsNP, EGPA arba HES vartojimo iš karto pradėjus vartoti Nucalą. Šių vaistų (ypač tų, kurie vadinami *geriamaisiais kortikosteroidais*) vartojimas turi būti nutraukiamas palaipsniui, tiesiogiai prižiūrint Jūsų gydytojui ir atsižvelgiant į organizmo atsaką į Nucalą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju**.

Nežinoma, ar Nucala sudėtyje esančios medžiagos gali prasiskverbti į motinos pieną. **Jeigu žindote kūdikį, turite pasitarti su savo gydytoju** prieš vartodama Nucalą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šalutinis poveikis, kurį gali sukelti Nucala, paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Nucala sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nucalą

Nucalą suleidžiamas po oda (*injekcija po oda*).

Jūsų gydytojas arba slaugytojas nuspręs, ar galite savarankiškai susileisti arba Jūsų globėjas gali suleisti Nucalą. Jeigu tinkama, jie apmokys Jus arba Jūsų globėją, kaip taisyklingai suleisti Nucalą.

Nucalą suleisti nuo 6 iki 11 metų vaikams turi gydytojas, slaugytojas arba apmokytas globėjas.

Sunki eozinofilinė astma

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir 12 metų ar vyresniems paaugliams yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

LRSsNP

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

EGPA

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir 12 metų ir vyresniems paaugliams yra 300 mg. Jums bus suleidžiama po 3 injekcijas kas keturias savaites.

6–11 metų vaikai

Vaikai, sveriantys 40 kg arba daugiau:

Rekomenduojama dozė yra 200 mg. Jums bus suleidžiama po 2 injekcijas kas keturias savaites.

Vaikai, sveriantys mažiau kaip 40 kg:

Rekomenduojama dozė yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

Nauja injekcijos vieta turi būti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

HES

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 300 mg. Jums bus suleidžiama po 3 injekcijas kas keturias savaites.

Injekcijos vietos turi būti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

Užpildytų švirkštų vartojimo instrukcijos pateiktos kitoje šio pakuotės lapelio pusėje.

Ką daryti pavartojus per didelę Nucala dozę?

Jeigu galvojate, kad susileidote per daug Nucala, **kreipkitės patarimo į savo gydytoją.**

Pamiršus pavartoti Nucala

Turite susileisti arba Jus prižiūrintys asmenys turi Jums suleisti kitą Nucala dozę iš karto, kai tik prisiminsite. Jeigu nepastebėtumėte, kad praleidote dozę, iki pat kitos dozės suleidimo laiko, tokiu atveju susileiskite tik kitą dozę, kaip planuota. Jeigu abejojate, kaip elgtis, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Nucala

Nenutraukite gydymo Nucala injekcijomis, nebent taip nurodys Jūsų gydytojas. Pertraukus arba nutraukus gydymą Nucala, Jūsų simptomai ir priepuoliai gali atsinaujinti.

Jeigu Jūsų simptomai pasunkėja, nepaisant leidžiamų Nucala injekcijų,

→ kreipkitės į savo gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nucala šalutinis poveikis dažniausiai būna lengvas ar vidutinio sunkumo, bet kartais gali būti ir sunkus.

Alerginės reakcijos

Kai kuriems žmonėms gali pasireikšti alerginės arba į alergines panašios reakcijos. Tokios reakcijos gali pasireikšti dažnai (jos pasireiškia **ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių**). Jos dažniausiai atsiranda per keletą minučių ar valandų po injekcijos, bet kartais simptomų gali atsirasti ir keliomis paromis vėliau.

Gali pasireikšti šie simptomai:

- krūtinės spaudimas, kosulys, kvėpavimo pasunkėjimas;
- alpimas, galvos svaigimas, apsvaigimo pojūtis (dėl kraujospūdžio sumažėjimo);
- akių vokų, veido, lūpų, liežuvio ar burnos patinimas;
- dilgėlinė;
- išbėrimas.

➔ Jeigu galvojate, kad Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškė tokia reakcija, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**.

Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) galėjo būti pasireiškusi panaši reakcija suleidus kokią nors injekciją ar vaistus,

➔ **pasakykite savo gydytojui prieš Jums (ar Jūsų vaikui) leidžiant Nucalą.**

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti

Labai dažnas

Gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10 žmonių**

- galvos skausmas.

Dažnas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių**

- krūtinės ląstos infekcinė liga, kurios simptomai gali būti kosulys ir karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas);
- šlapimo takų infekcinė liga (kraujas šlapime, skausmingas ir dažnas šlapinimasis, karščiavimas, apatinės nugaros dalies skausmas);
- viršutinės pilvo dalies skausmas (pilvo skausmas ar diskomfortas viršutinėje pilvo dalyje);
- karščiavimas (didelė kūno temperatūra);
- egzema (niežtinčios raudonos odos dėmės);
- injekcijos vietos reakcija (šalia vaisto suleidimo vietos esančios odos skausmas, paraudimas, patinimas, niežulys ir deginimo pojūtis);
- nugaros skausmas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- faringitas (gerklės skausmas);
- nosies užsikimšimas (nosies užgulimas).

Nedažnas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių**

- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*).

Retas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių**

- sunkios alerginės reakcijos (*anafilaksija*)

➔ Jeigu pasireiškia kuris nors iš šių simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite savo gydytojui ar slaugytojui**.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nucala

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Nucala vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nucala užpildytą švirkštą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne ilgiau kaip 7 paras neatidarytoje kartono dėžutėje kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pakuotę, kuri ne šaldytuve buvo laikoma ilgiau kaip 7 paras, reikia sunaikinti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nucala sudėtis

Veiklioji medžiaga yra mepolizumabas.

Kiekviename užpildytame švirkšte viename mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatas 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

Nucala išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nucala yra tiekiamas vienkartiniam užpildytame švirkšte, kuriame yra 1 mililitras skaidraus ar keičiančio spalvą (opalinio), bespalvio arba gelsvos ar rusvos spalvos tirpalo.

Tiekiamos Nucala pakuotės, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas, arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 3 x 1 užpildyti švirkštai arba 9 x 1 užpildyti švirkštai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
bcsotia@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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Nuoseklios (veiksmas po veiksmo) 100 mg užpildyto švirkšto vartojimo instrukcijos

Suleisti po vieną dozę kas keturias savaites.

Tiksliai laikykitės šių nurodymų, kaip naudoti užpildytą švirkštą. Nesilaikant šių instrukcijų, užpildytas švirkštas gali veikti netinkamai. Be to, Jus apmokys, kaip naudoti užpildytą švirkštą. Nucala užpildytas švirkštas vartojamas **tik suleisti vaistą po oda** (injekcija po oda).

Kaip laikyti Nucala

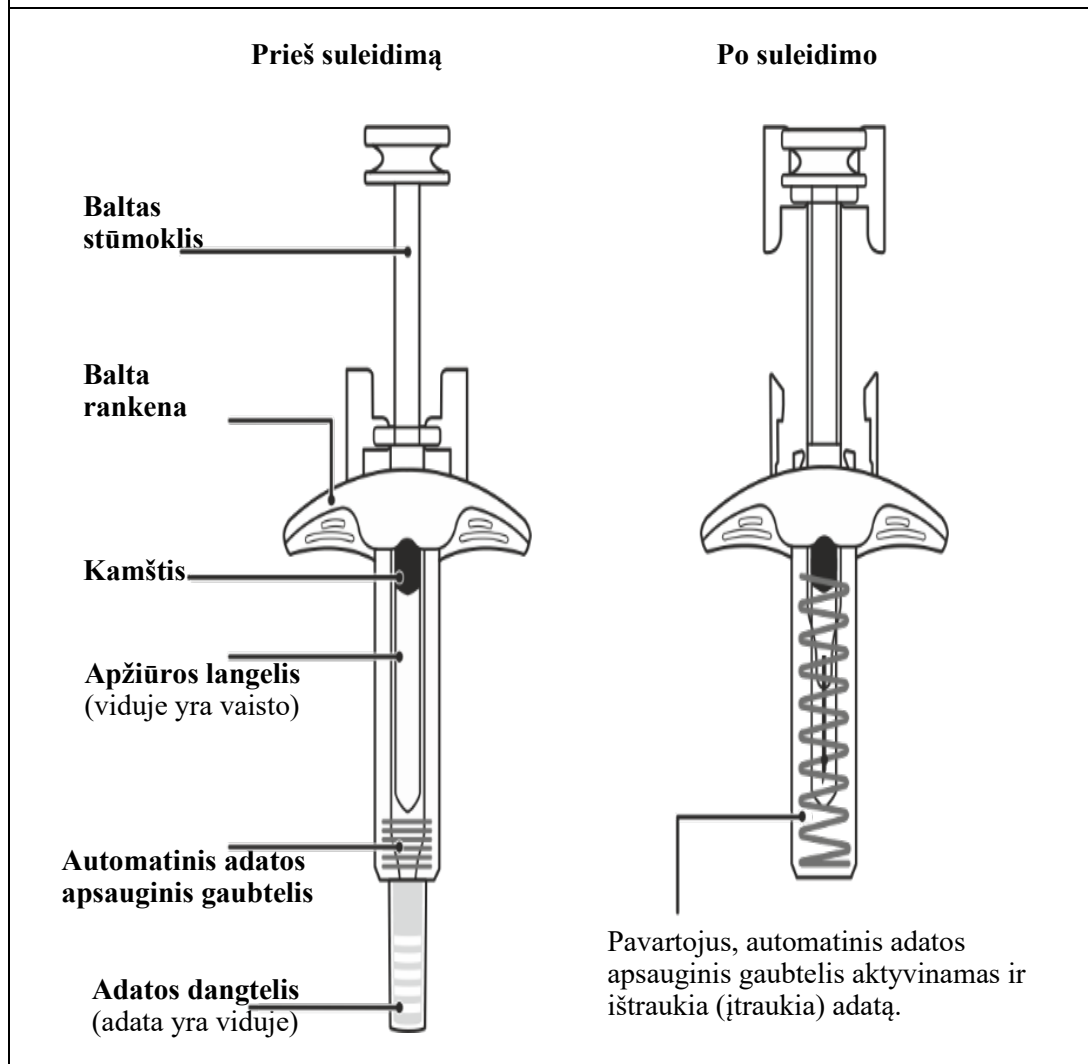
- Prieš vartojimą laikyti šaldytuve.
- Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Jeigu reikia, Nucala užpildytą švirkštą galima ne ilgiau kaip 7 paras laikyti neatidarytoje kartono dėžutėje kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pakuotę, kuri ne šaldytuve buvo laikoma ilgiau kaip 7 paras, reikia saugiai sunaikinti.
- Negalima laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Prieš vartojant Nucala

Užpildytą švirkštą galima naudoti tik vieną kartą ir po to jį reikia iš karto išmesti.

- Nucala užpildytais švirkštais **negalima** dalintis su kitais asmenimis.
- Švirkšto **negalima** kratyti.
- Švirkšto, kuris buvo nukritęs ant kieto paviršiaus, naudoti **negalima**.
- Jeigu atrodo, kad švirkštas yra sugadintas, jo naudoti **negalima**.
- **Negalima** nuimti adatos dangtelio iki pat injekcijos.

Susipažinkite su savo užpildytu švirkštu



Pasiruoškite

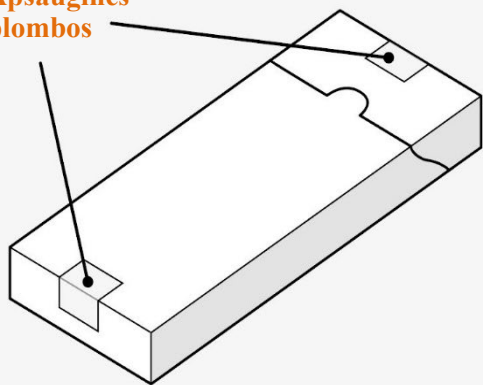
1. Pasiruoškite priemones, kurių Jums prireiks

Pasirinkite patogų, gerai apšviestą ir švarų paviršių. Įsitikinkite, kad pasiekiate:

- Nucala užpildytą švirkštą;
- alkoholio valiklį (nėra pakuotėje);
- marlės arba medvilninės vatos rutuliuką (nėra pakuotėje).

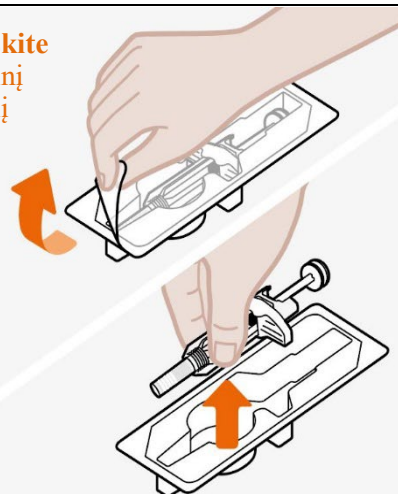
2. Išimkite užpildytą švirkštą

Apsauginės
plombos



Išitikinkite, ar **apsauginės
plombos** yra nepažeistos.

Nuplėškite
plastikinį
dangtelį



Išimkite švirkštą iš dėklo.

- Kartono dėžutę išimkite iš šaldytuvo. Patikrinkite, ar nepažeistos apsauginės plombos.
- Dėklą išimkite iš kartono dėžutės.
- Nuplėškite nuo dėklo apsauginę plėvelę.
- Atsargiai išimkite švirkštą iš dėklo suėmę per vidurį.
- Švirkštą padėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus, kambario temperatūroje, atokiau nuo tiesioginių saulės spindulių, vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Jeigu kartono dėžutės apsauginė plomba pažeista, švirkšto naudoti **negalima**.

Šiame etape adatos dangtelio nuimti **negalima**.

3. Prieš vartojimą apžiūrėkite ir palaukite 30 minučių

Exp: mėnuo, metal

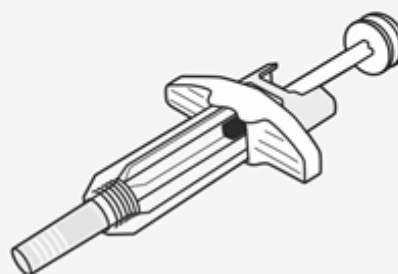
Patikrinkite
**tinkamumo
laiką**



Apžiūrėkite **vaistą**



Palaukite 30 minučių



- Patikrinkite švirkšto etiketėje nurodytą tinkamumo laiką.
 - Per apžiūros langelį patikrinkite, ar tirpalas yra skaidrus (jame nėra drumsčių ar dalelių), bespalvis ar gelsvos ar rusvos spalvos.
 - Normalu matyti vieną ar daugiau oro burbuliukų.
 - Prieš vartodami, palaukite 30 minučių (bet ne ilgiau kaip 8 valandas).
- Negalima** vartoti, jei pasibaigęs tinkamumo laikas.

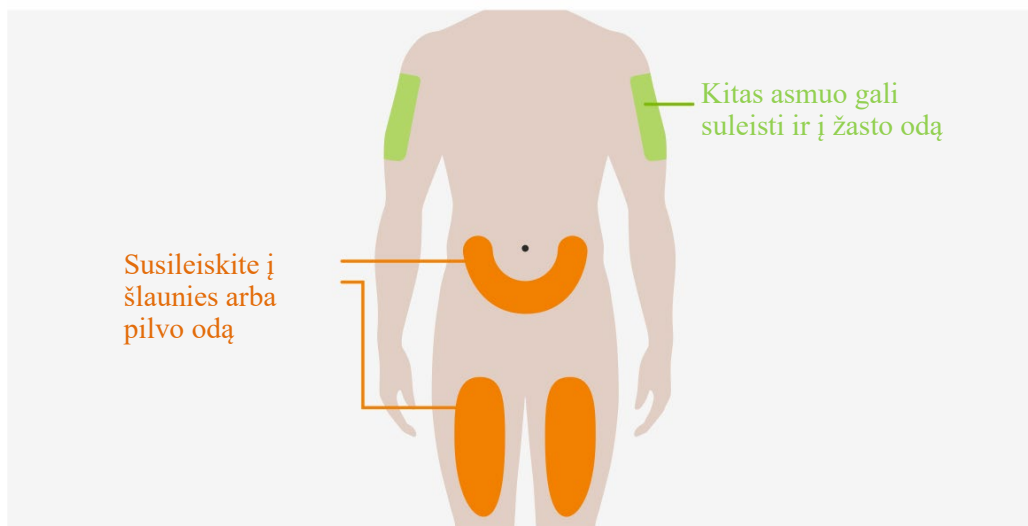
Švirkšto **negalima** šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje.

Vaisto leisti **negalima**, jeigu tirpalas atrodo drumstas arba jo spalva yra pakitusi ar jame yra dalelių.

Nenaudokite švirkšto, jeigu jis buvo išimtas iš dėžutės ilgiau negu 8 valandas.

Negalima nuimti adatos dangtelio atliekant šį veiksmą.

4. Pasirinkite injekcijos vietą

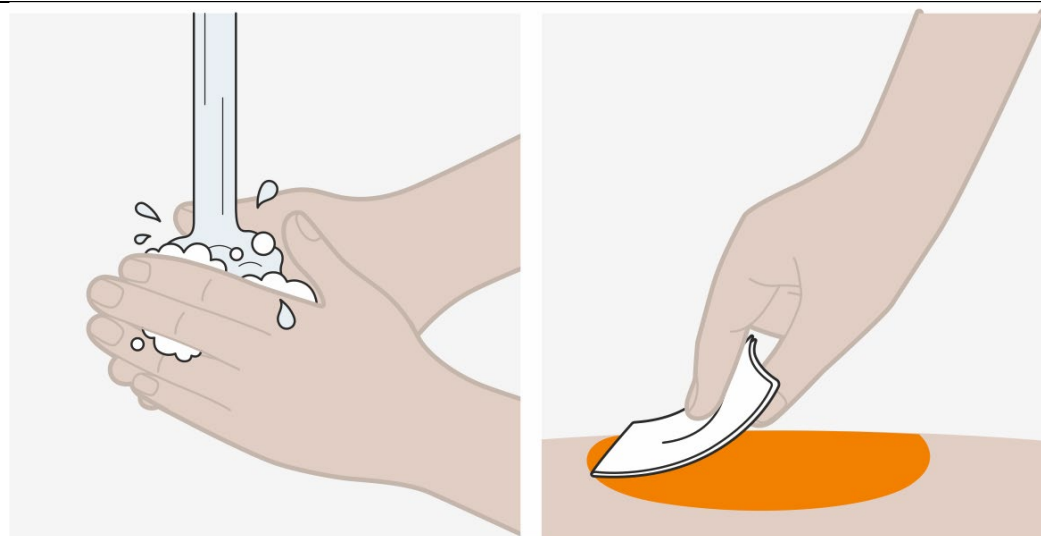


- Galite susileisti Nucala į šlaunį arba pilvą.
- Jeigu vaistą Jums suleidžia kas nors kitas, jis gali suleisti jį ir į žastą.
- Jeigu dozei suvartoti reikia daugiau kaip vienos injekcijos, kiekvieną injekciją leiskite bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

Negalima leisti injekcijos į mėlynių pažeistą, jautrią, paraudusią ar sukiėtėjusią odą.

Negalima leisti injekcijos 5 cm atstumu aplink bambą.

5. Nuvalykite injekcijos vietą



- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Nuvalykite injekcijos vietos odą su servėtele su alkoholiu ir leiskite nudžiūti ore.

Negalima pakartotinai liesti injekcijos vietas tol, kol baigsite leisti injekciją.

Suleidimas

6. Nuimkite skaidrų adatos dangtelį



- Nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį, tvirtai patraukdami jį išilgai pagal švirkšto ašį, atitraukdami ranką nuo švirkšto (taip, kaip pavaizduota). Gali prireikti stipriai patraukti adatos dangtelį, norint jį nuimti.
- **Nesijaudinkite**, jeigu pasirodo tirpalo lašas ant adatos galiuko. Tai yra normalu.
- Nuėmę adatos dangtelį, vaistą iš karto suleiskite (**visada** per 5 minutes).

Negalima adata liesti kokio nors paviršiaus.

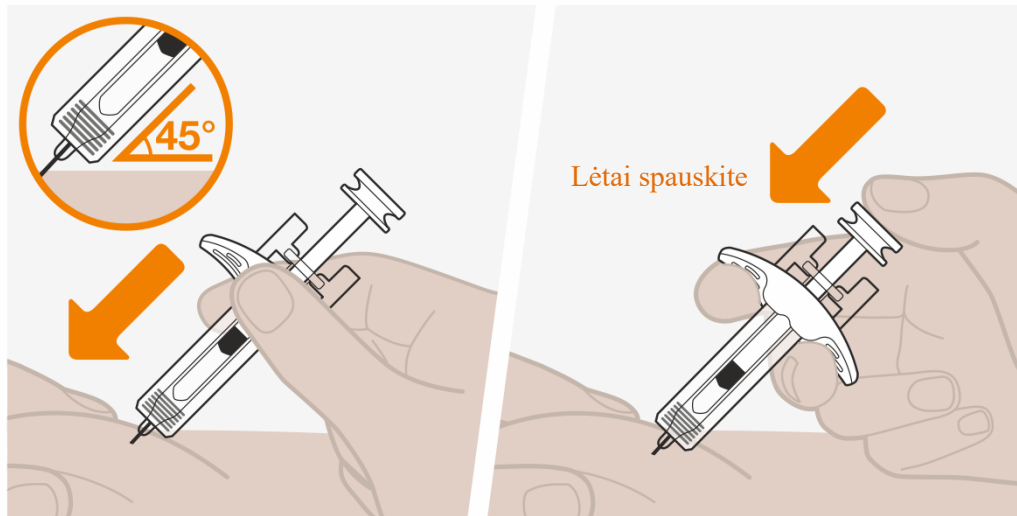
Adatos liesti **negalima**.

Negalima liesti stūmoklio šiame etape, nes galima atsitiktinai išstumti tirpalo ir dėl to susileisti ne visą dozę.

Negalima pašalinti iš švirkšto oro burbuliukų.

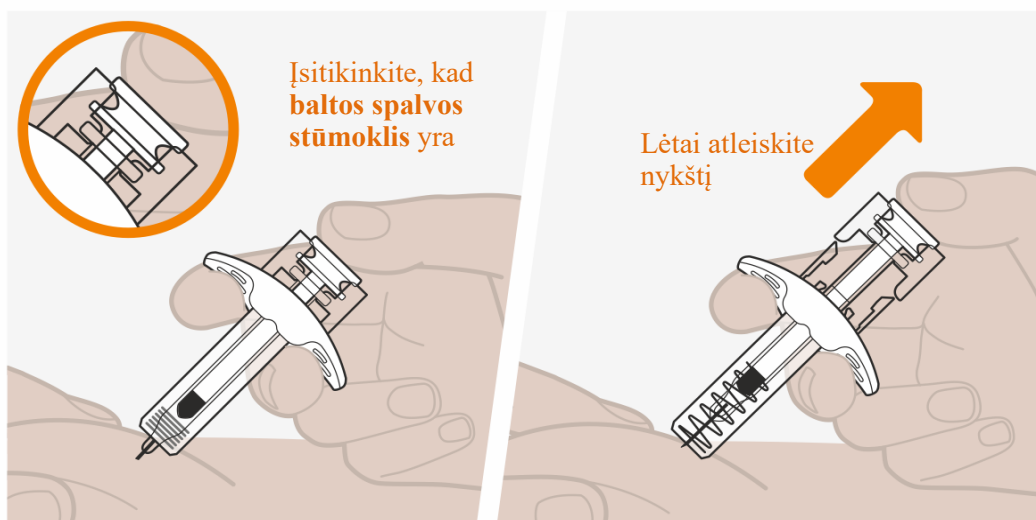
Nuėmus adatos dangtelį, jo **negalima** vėl uždėti ant švirkšto, nes taip galima atsitiktinai susižeisti adata.

7. Pradėkite injekciją



- Laisva ranka suimkite odą aplink injekcijos vietą. Laikykite suimtą odą visą injekcijos laiką.
- Įdurkite visą adatą 45° kampu į suimtą odą (taip, kaip pavaizduota).
- Perkelkite nykštį ant stūmoklio, o kitus pirštus ant baltos spalvos rankenos (taip, kaip pavaizduota).
- Lėtai spausdami stūmoklį suleiskite visą dozę.

8. Užbaikite injekciją



- Įsitikinkite, kad stūmoklis yra įstumtas iki galo, kamštis pasiekė švirkšto dugną ir visas tirpalas yra suleistas.
- Lėtai atleiskite nykštį. Tai leis stūmokliui sugrįžti atgal ir įtraukti (ištraukti) adatą į švirkšto korpusą.
- Baigus, atleiskite suimtą odą.
 - Injekcijos vietoje galite pastebėti nedidelį kraujo lašą. Tai yra normalu. Jei reikia, trumpam prispauskite medvilninės vatos rutuliuką arba marlę.

- Adatos dangtelio vėl uždėti ant švirkšto **negalima**.
- Injekcijos vietos **negalima** trinti.

Atliekų tvarkymas

9. Panaudotą švirkštą išmeskite

- Panaudotą švirkštą ir adatos dangtelį reikia išmesti, laikantis vietinių reikalavimų. Jeigu reikia, pasiklauskite savo gydytojo arba vaistininko.
- **Panaudotus švirkštus ir adatos dangtelius laikykite vaikams nematomoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nucala 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

mepolizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jūsų prižiūrimam vaikui. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nucala ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nucalą
3. Kaip vartoti Nucalą
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nucalą
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Nuoseklos (veiksmas po veiksmo) vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Nucala ir kam jis vartojamas

Nucala sudėtyje yra veikliosios medžiagos **mepolizumabo** (*monokloninis antikūnas*). Tai yra baltymas, atpažįstantis organizme specifines medžiagas taikinius. Šiuo vaistu yra gydoma suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų ar vyresnių vaikų **sunki astma**.

Kai kurių sunkia astma sergančių žmonių kraujyje ir plaučiuose būna per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis). Ši būklė yra vadinama *eozinofiline astma* – astmos tipas, kurį galima gydyti Nucala.

Nucala gali sumažinti astmos priepuolių skaičių, jeigu Jūsų vaikas jau vartoja vaistų (pvz., dideles įkvepiamųjų vaistų dozes), bet jo astma nėra gerai kontroliuojama šių vaistų.

Jeigu vaikas vartoja vaistų, kurie vadinami *geriamaisiais kortikosteroidais*, Nucala taip pat gali padėti sumažinti šių vaistų paros dozę, būtiną vaiko astmai kontroliuoti.

Mepolizumabas (veiklioji Nucala medžiaga) slopina baltymo, vadinamo *interleukinu 5*, veiklą. Užslopinęs šio baltymo veiklą, Nucala neleidžia kaulų čiulpams gaminti eozinofilų bei mažina eozinofilų kiekį kraujotakoje ir plaučiuose.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nucalą

Nucala vartoti negalima:

- jeigu vaikui yra **alergija** mepolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

➔ Jeigu galvojate, kad tai tinka Jūsų vaikui, **pasitarkite su savo gydytoju.**

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Astmos pasunkėjimas

Kai kuriems žmonėms pasireiškia su astma susijęs šalutinis poveikis arba jų astma pasunkėja gydymo Nucala metu.

➔ Jeigu pradėjus gydymą Nucala, Jūsų astma ir toliau išlieka nekontroliuojama arba pasunkėja, apie tai **pasakykite savo gydytojui ar slaugytojai**.

Alerginės ir injekcijos vietos reakcijos

Į organizmą suleisti šios rūšies vaistai (*monokloniniai antikūnai*) gali sukelti sunkias alergines reakcijas (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jei Jūsų vaikui galėjo būti pasireiškusi panaši reakcija suleidus kokią nors injekciją ar vaistus,

➔ **pasakykite savo gydytojui prieš leidžiant Nucala.**

Parazitinės infekcijos

Nucala gali susilpninti Jūsų organizmo atsparumą parazitų sukeltoms infekcinėms ligoms. Jeigu jau esate užsikrėtę parazitų infekcija, nuo jos reikia išsigydyti, prieš pradedant gydymą Nucala. Jeigu Jūs gyvenate regione, kuriame yra paplitusi tokia infekcija, arba vykstate į tokį regioną:

➔ **pasitarkite su savo gydytoju**, jeigu manote, kad yra tokių aplinkybių.

Vaikai ir paaugliai

Šis vaistas nėra skirtas **jaunesniems kaip 6 metų vaikams**.

Kiti vaistai ir Nucala

Jeigu vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite savo gydytojui**.

Kiti vaistai astmai gydyti

✗ **negalima staigiai nutraukti** profilaktiškai vartojamų vaistų nuo astmos vartojimo vaikui iš karto pradėjus vartoti Nucala. Šių vaistų (ypač tų, kurie vadinami *geriamaisiais kortikosteroidais*) vartojimas turi būti nutraukiamas palaipsniui, tiesiogiai prižiūrint Jūsų gydytojui ir atsižvelgiant į organizmo atsaką į Nucala.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu pacientė yra nėščia, žindo kūdikį, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą, reikia **pasitarti su jos gydytoju**.

Nežinoma, ar Nucala sudėtyje esančios medžiagos gali prasiskverbti į motinos pieną. **Jeigu pacientė žindo kūdikį, ji turi pasitarti su savo gydytoju** prieš vartodama Nucala.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šalutinis poveikis, kurį gali sukelti Nucala, paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Nucala sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 40 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nucala

Nucala suleidžiamas po oda (*injekcija po oda*).

Jūsų gydytojas arba slaugytojas nuspręs, ar galite suleisti Nucala vaikui, kurį globojate. Jeigu tinkama, jie išmokys Jus, kaip taisyklingai vartoti Nucala.

Rekomenduojama dozė 6-11 metų vaikams yra 40 mg. Jums teks suleisti po 1 injekciją kas keturias savaites.

Užpildyto švirkšto naudojimo instrukcijos yra pateiktos kitoje šio pakuotės lapelio pusėje.

Ką daryti pavartojus per didelę Nucalą dozę?

Jeigu galvojate, kad buvo suleista per daug Nucalą, **kreipkitės patarimo į savo gydytoją.**

Pamiršus pavartoti Nucalą dozę

Turite suleisti kitą Nucalą dozę iš karto, kai tik prisiminsite. Jeigu nepastebėtumėte, kad praleidote dozę iki pat kitos dozės suleidimo laiko, tokiu atveju suleiskite tik kitą dozę, kaip planuota. Jeigu abejojate, kaip elgtis, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Nucalą

Nenutraukite gydymo Nucalą injekcijomis, nebent taip nurodys Jūsų gydytojas. Pertraukus arba nutraukus gydymą Nucalą, vaikui gali atsinaujinti astmos simptomai ir priepuoliai.

Jeigu vaiko simptomai pasunkėja, nepaisant leidžiamų Nucalą injekcijų,

➔ kreipkitės į savo gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nucalą šalutinis poveikis dažniausiai būna lengvas ar vidutinio sunkumo, bet kartais gali būti ir sunkus.

Alerginės reakcijos

Kai kuriems žmonėms gali pasireikšti alerginės arba į alergines panašios reakcijos. Tokios reakcijos gali pasireikšti dažnai (jos pasireiškia **ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių**). Jos dažniausiai atsiranda per keletą minučių ar valandų po injekcijos, bet kartais simptomų gali atsirasti ir keliomis paromis vėliau.

Gali pasireikšti šie simptomai:

- krūtinės spaudimas, kosulys, kvėpavimo pasunkėjimas;
- alpimas, galvos svaigimas, apsvaigimo pojūtis (dėl kraujospūdžio sumažėjimo);
- akių voku, veido, lūpų, liežuvio ar burnos patinimas;
- dilgėlinė;
- išbėrimas.

➔ Jeigu galvojate, kad Jūsų vaikui pasireiškė tokia reakcija, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

Jeigu Jūsų vaikui galėjo būti pasireiškusi panaši reakcija suleidus kokią nors injekciją ar vaistus,

➔ **pasakykite savo gydytojui prieš Jūsų vaikui leidžiant Nucalą.**

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- krūtinės ląstos infekcinė liga, kurios simptomai gali būti kosulys ir karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas);
- šlapimo takų infekcinė liga (kraujas šlapime, skausmingas ir dažnas šlapinimasis, karščiavimas, apatinės nugaros dalies skausmas);

- viršutinės pilvo dalies skausmas (pilvo skausmas ar diskomfortas viršutinėje pilvo dalyje);
- karščiavimas (didelė kūno temperatūra);
- egzema (niežtinčios raudonos odos dėmės);
- injekcijos vietos reakcija (šalia vaisto suleidimo vietos esančios odos skausmas, paraudimas, patinimas, niežulys ir deginimo pojūtis);
- nugaros skausmas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- faringitas (gerklės skausmas);
- nosies užsikimšimas (nosies užgulimas).

Nedažnas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100** žmonių

- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*).

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- sunkios alerginės reakcijos (*anafilaksija*).

➔ Jeigu vaikui pasireiškia kuris nors iš šių simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite savo gydytojui ar slaugytojui**.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nucala

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Nucala vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nucala užpildytą švirkštą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne ilgiau kaip 7 paras neatidarytoje kartono dėžutėje kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C) taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pakuotę, kuri ne šaldytuve buvo laikoma ilgiau kaip 7 paras, reikia sunaikinti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nucala sudėtis

Veiklioji medžiaga yra mepolizumabas.

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,4 mililitro yra 40 mg mepolizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatai 80, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

Nucala išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nucala yra tiekiamas vienkartiniam užpildytame švirkšte, kuriame yra 0,4 mililitro skaidraus ar keičiančio spalvą (opalinio), bespalvio arba gelsvos ar rusvos spalvos tirpalo.

Tiekiamos Nucala pakuotės, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas, arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 3 x 1 užpildyti švirkštai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tηλ: + 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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Nuoseklos (veiksmas po veiksmo) 40 mg užpildyto švirkšto vartojimo instrukcijos

Suleisti po vieną dozę kas keturias savaites.

Tiksliai laikykitės šių nurodymų, kaip naudoti užpildytą švirkštą. Nesilaikant šių instrukcijų, užpildytas švirkštas gali veikti netinkamai. Be to, Jus išmokys, kaip naudoti užpildytą švirkštą. Nucala užpildytas švirkštas naudojamas **tik suleisti vaistą po oda** (injekcija po oda).

Kaip laikyti Nucala

- Prieš vartojimą laikyti šaldytuve.
- Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Jeigu reikia, Nucala užpildytą švirkštą galima ne ilgiau kaip 7 paras laikyti neatidarytoje kartono dėžutėje kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pakuotę, kuri ne šaldytuve buvo laikoma ilgiau kaip 7 paras, reikia saugiai sunaikinti.
- Negalima laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Prieš vartojant Nucala

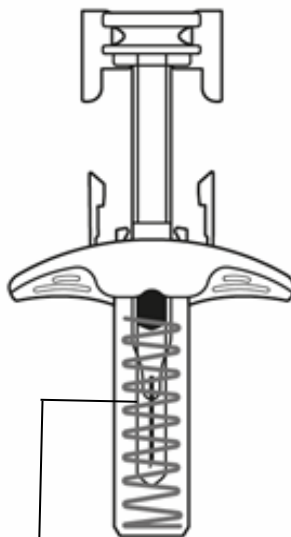
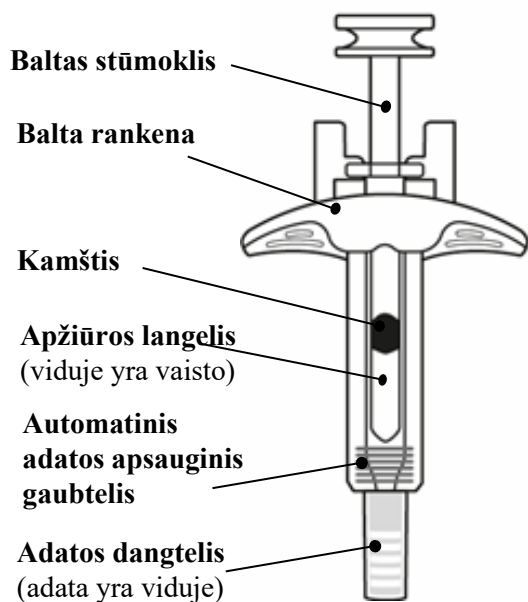
Užpildytą švirkštą galima naudoti tik vieną kartą ir po to jį reikia iš karto išmesti.

- Nucala užpildytais švirkštais **negalima** dalintis su kitais asmenimis.
- Švirkšto **negalima** kratyti.
- Švirkšto, kuris buvo nukritęs ant kieto paviršiaus, naudoti **negalima**.
- Jeigu atrodo, kad švirkštas yra sugadintas, jo naudoti **negalima**.
- **Negalima** nuimti adatos dangtelio iki pat injekcijos.

Susipažinkite su savo užpildytu švirkštu

Prieš suleidimą

Po suleidimo



Pavartojus, automatinis adatos apsauginis gaubtelis aktyvinamas ir ištraukia (įtraukia) adatą.

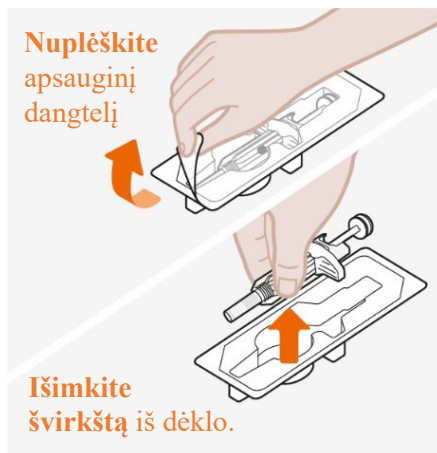
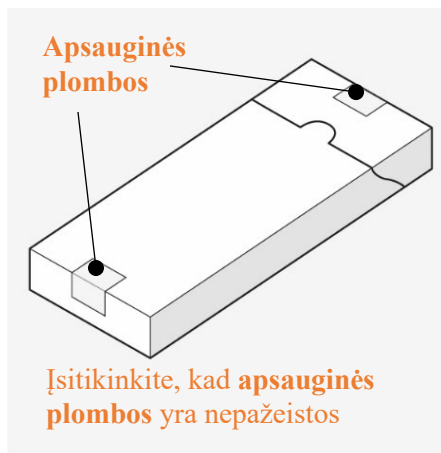
Pasiruoškite

1. Pasiruoškite priemones, kurių Jums prireiks

Pasirinkite patogų, gerai apšviestą ir švarų paviršių. Įsitikinkite, kad pasiekiate:

- Nucala užpildytą švirkštą;
- alkoholio valiklį (nėra pakuotėje);
- marlės arba medvilninės vatos rutuliuką (nėra pakuotėje).

2. Išimkite užpildytą švirkštą



- Kartono dėžutę išimkite iš šaldytuvo. Patikrinkite, ar nepažeistos apsauginės plombos.
- Dėklą išimkite iš kartono dėžutės.
- Nuplėškite nuo dėklo apsauginę plėvelę.
- Atsargiai išimkite švirkštą iš dėklo suėmę per vidurį.
- Švirkštą padėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus, kambario temperatūroje, atokiau nuo tiesioginių saulės spindulių, vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Jeigu kartono dėžutės apsauginė plomba pažeista, švirkšto naudoti **negalima**. Šiame etape adatos dangtelio nuimti **negalima**.

3. Prieš vartojimą apžiūrėkite ir palaukite 30 minučių



- Patikrinkite švirkšto etiketėje nurodytą tinkamumo laiką.
- Per apžiūros langelį patikrinkite, ar tirpalas yra skaidrus (jame nėra drumsčių ar dalelių), bespalvis ar gelsvos ar rusvos spalvos.
- Normalu matyti vieną ar daugiau oro burbuliukų.
- Prieš vartodami, palaukite 30 minučių (bet ne ilgiau kaip 8 valandas).

Negalima vartoti, jei pasibaigęs tinkamumo laikas.

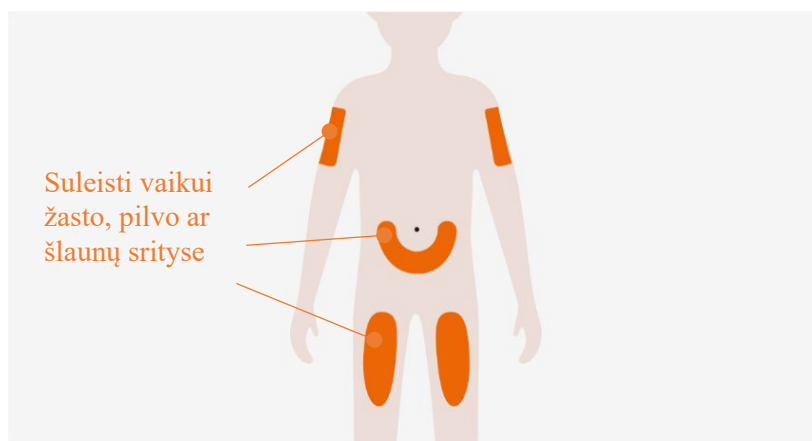
Švirkšto **negalima** šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje.

Vaisto leisti **negalima**, jeigu tirpalas atrodo drumstas arba jo spalva yra pakitusi ar jame yra dalelių.

Nenaudokite švirkšto, jeigu jis buvo išimtas iš dėžutės ilgiau negu 8 valandas.

Negalima nuimti adatos dangtelio atliekant šį veiksmą.

4. Pasirinkite injekcijos vietą

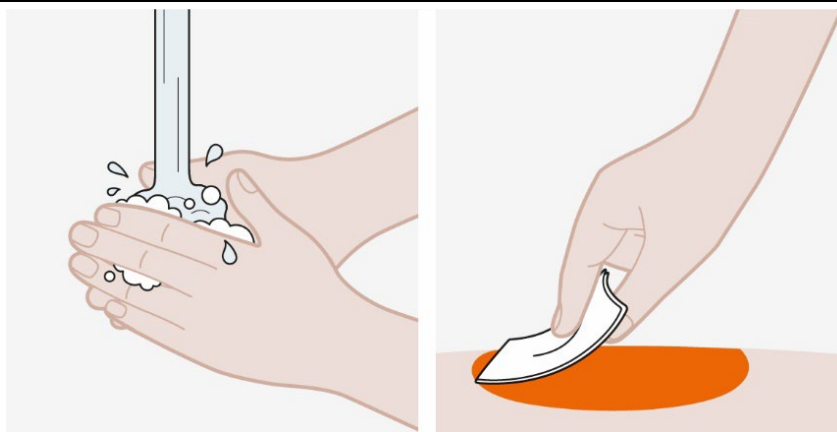


- Nučala galima suleisti vaikui žasto, pilvo ar šlaunų srityse.

Negalima leisti injekcijos į mėlynių pažeistą, jautrią, paraudusią ar sukietėjusią odą.

Negalima leisti injekcijos 5 cm atstumu aplink bambą.

5. Nuvalykite injekcijos vietą



- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

- Nuvalykite injekcijos vietos odą su servėtele su alkoholiu ir leiskite nudžiūti ore.

Negalima pakartotinai liesti injekcijos vietos tol, kol baigsite leisti injekciją.

Suleidimas

6. Nuimkite skaidrų adatos dangtelį



- Nuimkite nuo švirkšto adatos dangtelį, tvirtai patraukdami jį išilgai pagal švirkšto ašį, atitraukdami ranką nuo švirkšto (taip, kaip pavaizduota). Gali prireikti stipriai patraukti adatos dangtelį, norint jį nuimti.
- **Nesijaudinkite**, jeigu pasirodo tirpalo lašas ant adatos galiuko. Tai yra normalu.
- Nuėmę adatos dangtelį, vaistą iš karto suleiskite (**visada** per 5 minutes).

Negalima adata liesti jokio paviršiaus.

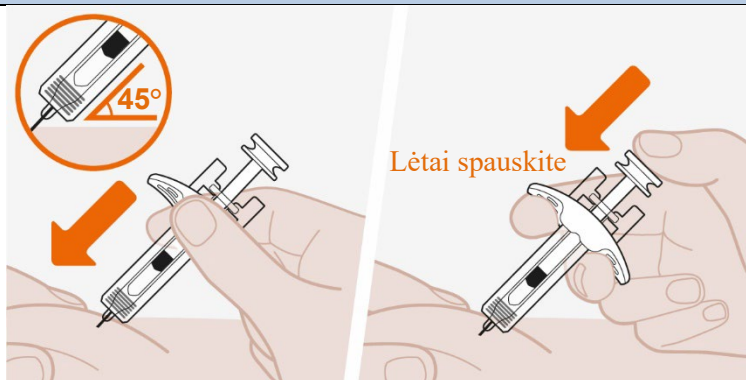
Negalima liesti adatos.

Negalima liesti stūmoklio šiame etape, nes galima atsitiktinai išstumti tirpalo ir dėl to susileisti ne visą dozę.

Negalima pašalinti iš švirkšto jokių oro burbuliukų.

Nuėmus adatos dangtelį, jo **negalima** vėl uždėti ant švirkšto, nes taip galima atsitiktinai susižeisti adata.

7. Pradėkite injekciją



- Laisva ranka suimkite odą aplink injekcijos vietą. Laikykite suimtą odą visą injekcijos laiką.

- Įdurkite visą adatą 45° kampu į suimtą odą (taip, kaip pavaizduota).
- Perkelkite nykštį ant stūmoklio, o kitus pirštus ant baltos spalvos rankenos (taip, kaip pavaizduota).
- Lėtai spausdami stūmoklį, suleiskite visą dozę.

8. Užbaikite injekciją



- Įsitikinkite, kad stūmoklis yra įstumtas iki galo, kamštis pasiekė švirkšto dugną ir visas tirpalas yra suleistas.
- Lėtai atleiskite nykštį. Tai leis stūmokliui sugrįžti atgal ir įtraukti (ištraukti) adatą į švirkšto korpusą.
- Baigus, atleiskite suimtą odą.
- Injekcijos vietoje galite pastebėti nedidelį kraujo lašą. Tai yra normalu. Jei reikia, trumpam prispauskite medvilninės vatos rutuliuką arba marlę.
- Adatos dangtelio vėl uždėti ant švirkšto **negalima**.
- Injekcijos vietos **negalima** trinti.

Atliekų tvarkymas

9. Panaudotą švirkštą išmeskite

- Panaudotą švirkštą ir adatos dangtelį reikia išmesti, laikantis vietinių reikalavimų. Jeigu reikia, pasiklauskite savo gydytojo arba vaistininko.
- Panaudotus švirkštus ir adatos dangtelius laikykite vaikams nematomoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nucala 100 mg milteliai injekciniam tirpalui

mepolizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nucala ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nucala
3. Kaip vartoti Nucala
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nucala
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Nuosekios (veiksmas po veiksmo) vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Nucala ir kam jis vartojamas

Nucala sudėtyje yra veikliosios medžiagos **mepolizumabo** (*monokloninis antikūnas*), kuris yra baltymas, atpažįstantis specifines medžiagas taikinius organizme. Nucala gydoma suaugusiųjų, paauglių bei 6 metų ir vyresnių vaikų **sunki astma** ir **EGPA** (eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu). Šiuo vaistu taip pat gydomas suaugusiųjų **LRSsNP** (lėtinis rinosinusitas su nosies polipais) ir **HES** (hipereozinofilinis sindromas).

Mepolizumabas (veiklioji Nucala medžiaga) slopina baltymo, vadinamo *interleukinu 5*, veiklą. Užslopinęs šio baltymo veiklą, Nucala neleidžia kaulų čiulpams gaminti eozinofilų bei mažina eozinofilų kiekį kraujotakoje ir plaučiuose.

Sunki eozinofilinė astma

Kai kurių sunkia astma sergančių žmonių kraujyje ir plaučiuose būna per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis). Ši būklė yra vadinama *eozinofiline astma* – astmos tipas, kurį galima gydyti Nucala.

Nucala gali sumažinti astmos priepuolių skaičių, jeigu jau vartojate arba Jūsų vaikas vartoja vaistų (pvz., dideles įkvepiamųjų vaistų dozes), bet Jūsų astma nėra gerai kontroliuojama šių vaistų. Jeigu vartojate vaistų, kurie vadinami *geriamaisiais kortikosteroidais*, Nucala taip pat gali padėti sumažinti Jums būtiną astmai kontroliuoti šių vaistų paros dozę.

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSsNP)

LRSsNP – tai sutrikimas, kai žmonių kraujyje ir nosies bei prienosinių ančių gleivinėse nustatoma per daug eozinofilų (baltųjų kraujo kūnelių rūšis). Dėl šio sutrikimo gali pasireikšti tokie simptomai, kaip užgulta nosis bei uoslės praradimas ir nosies viduje gali augti minkšti drebučių konsistencijos augliai, vadinami nosies polipais.

Nucala sumažina eozinofilų skaičių kraujyje ir gali sumažinti polipų dydį, atpalaiduoja nosies užgulimą ir padeda išvengti nosies polipų šalinimo operacijos. Nucala taip gal gali padėti sumažinti geriamųjų kortikosteroidų, vartojamų simptomams suvaldyti, poreikį.

Eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA)

EGPA – tai sutrikimas, kai žmonių kraujyje ir audiniuose nustatoma per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) ir taip pat pasireiškia tam tikros formos *vaskulitas*. Tai reiškia, kad kraujagysles apėmęs uždegimas. Toks sutrikimas dažniausiai paveikia plaučius ir prienosinius ančius, bet dažnai ir kitus organus: odą, širdį bei inkstus.

Nucala gali suvaldyti ir uždelsti šių EGPA simptomų paūmėjimą. Šis vaistas taip gal gali padėti sumažinti kasdieninę *geriamųjų kortikosteroidų*, kuriuos vartojate simptomams suvaldyti, dozę.

Hipereozinofilinis sindromas (HES)

Hipereozinofilinis sindromas (HES) – tai sutrikimas, kai kraujyje nustatoma per daug *eozinofilų* (baltųjų kraujo ląstelių rūšis). Šios ląstelės gali pažeisti kūno organus, ypač širdį, plaučius, nervus ir odą. Nucala padeda susilpninti simptomus ir išvengti paūmėjimų. Jeigu vartojate vaistus, vadinamus *geriamaisiais kortikosteroidais*, Nucala taip pat gali padėti sumažinti jų paros dozę, kurios Jums reikia HES simptomams (paūmėjimams) suvaldyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nucalą

Nucalą vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** mepolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

➔ Jeigu galvojate, kad yra tokių aplinkybių, **pasitarkite su savo gydytoju**.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Astmos pasunkėjimas

Kai kuriems žmonėms pasireiškia su astma susijęs nepageidaujamas poveikis arba jų astma pasunkėja gydymo Nucala metu.

➔ Jeigu pradėjus gydymą Nucala, Jūsų astma ir toliau išlieka nekontroliuojama arba pasunkėja, apie tai **pasakykite savo gydytojui ar slaugytojai**.

Alerginės ir injekcijos vietos reakcijos

Į organizmą suleisti šios rūšies vaistai (*monokloniniai antikūnai*) gali sukelti sunkias alergines reakcijas (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jei Jums galėjo būti pasireiškusi panaši reakcija suleidus kokią nors injekciją ar vaistus,

➔ **pasakykite savo gydytojui prieš leidžiant Nucalą**.

Parazitinės infekcijos

Nucala gali susilpninti Jūsų organizmo atsparumą parazitų sukeltoms infekcinėms ligoms. Jeigu jau esate užsikrėtę parazitų infekcija, nuo jos turi būti išgydyta prieš pradedant gydymą Nucala. Jeigu Jūs gyvenate regione, kuriame yra paplitusi tokia infekcija, arba vykstate į tokį regioną:

➔ **pasitarkite su savo gydytoju**, jeigu manote, kad yra tokių aplinkybių.

Vaikai

Sunki eozinofilinė astma

Šis vaistas nenumatytas vartoti **jaunesniems kaip 6 metų vaikams** sunkiai eozinofilinei astmai gydyti arba EGPA.

LRSsNP ir HES

Šis vaistas nėra skirtas vartoti **vaikams arba paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų**, LRSsNP arba HES gydyti.

Kiti vaistai ir Nucala

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite savo gydytojui**.

Kiti vaistai astmai, LRSsNP, EGPA arba HES gydyti

- ✗ **negalima staigiai nutraukti** dabar vartojamų vaistų astmai, LRSsNP, EGPA arba HES gydyti vartojimo iš karto pradėjus vartoti Nucala. Šių vaistų (ypač tų, kurie vadinami *geriamaisiais kortikosteroidais*) vartojimas turi būti nutraukiamas palaipsniui, tiesiogiai prižiūrint Jūsų gydytojui ir atsižvelgiant į organizmo atsaką į Nucala.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju**.

Nežinoma, ar Nucala sudėtyje esančios medžiagos gali prasiskverbti į motinos pieną. **Jeigu žindote kūdikį, turite pasitarti su savo gydytoju** prieš vartodama Nucala.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šalutinis poveikis, kurį gali sukelti Nucala, paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Nucala sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nucala

Nucala po oda suleidžia gydytojas, slaugytoja arba sveikatos priežiūros specialistas.

Sunki eozinofilinė astma

Suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir paaugliams yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

Nuo 6 iki 11 metų vaikams

Rekomenduojama dozė yra 40 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

LRSsNP

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

EGPA

Suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir paaugliams yra 300 mg. Jums bus suleidžiama po 3 injekcijas kas keturias savaites.

6–11 metų vaikai

Vaikai, sveriantys 40 kg arba daugiau:

Rekomenduojama dozė yra 200 mg. Jums bus suleidžiama po 2 injekcijas kas keturias savaites.

Vaikai, sveriantys mažiau kaip 40 kg:

Rekomenduojama dozė yra 100 mg. Jums bus suleidžiama po 1 injekciją kas keturias savaites.

Nauja injekcijos vieta turi būti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

HES

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 300 mg. Jums bus suleidžiama po 3 injekcijas kas keturias savaites.

Injekcijos vietos turi būti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos.

Pamiršus pavartoti Nucalą

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar ligoninę, kad būtų naujai suplanuoti apsilankymai.

Nustojus vartoti Nucalą

Nenutraukite gydymo Nucalą injekcijomis, nebent taip nurodys Jūsų gydytojas. Pertraukus arba nutraukus Nucalą vartojimą Jūsų simptomai ir priepuoliai gali atsinaujinti.

Jeigu Jūsų simptomai pasunkėja nepaisant atliekamų Nucalą injekcijų,

➔ kvieskite savo gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nucalą šalutinis poveikis dažniausiai būna lengvas ar vidutinio sunkumo, bet kartais gali būti ir sunkus.

Alerginės reakcijos

Kai kuriems žmonėms gali pasireikšti alerginės arba į alergines panašios reakcijos. Tokios reakcijos gali pasireikšti dažnai (jos pasireiškia **ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių**). Jos dažniausiai atsiranda per keletą minučių ar valandų po injekcijos, bet kartais simptomų gali atsirasti ir keliomis paromis vėliau.

Gali pasireikšti šie simptomai:

- krūtinės spaudimas, kosulys, kvėpavimo pasunkėjimas;
- alpimas, galvos svaigimas, apsvaigimo pojūtis (dėl kraujospūdžio sumažėjimo);
- akių vokų, veido, lūpų, liežuvio ar burnos patinimas;
- dilgėlinė;
- išbėrimas.

➔ Jeigu galvojate, kad Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškė tokia reakcija, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**.

Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) galėjo būti pasireiškusi panaši reakcija suleidus kokią nors injekciją ar vaistus,

➔ pasakykite savo gydytojui prieš leidžiant Nucalą.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti:

Labai dažnas

Gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- galvos skausmas.

Dažnas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- krūtinės ląstos infekcinė liga, kurios simptomai gali būti kosulys ir karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas);
- šlapimo takų infekcinė liga (kraujas šlapime, skausmingas ir dažnas šlapinimasis, karščiavimas, apatinės nugaros dalies skausmas);
- viršutinės pilvo dalies skausmas (pilvo skausmas ar diskomfortas viršutinėje pilvo dalyje);
- karščiavimas (didelė kūno temperatūra);
- egzema (niežtinčios raudonos odos dėmės);
- injekcijos vietos reakcija (šalia vaisto suleidimo vietos esančios odos skausmas, paraudimas, patinimas, niežulys ir deginimo pojūtis);
- nugaros skausmas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- faringitas (gerklės skausmas);
- nosies užsikimšimas (nosies užgulimas).

Nedažnas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100** žmonių

- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*).

Retas

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000** žmonių

- Sunki alerginė reakcija (*anafilaksija*)

➔ Jeigu pasireiškia kuris nors iš pirmiau išvardytų simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite savo gydytojui ar slaugytojai.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nucala

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nucala sudėtis

Veiklioji medžiaga yra mepolizumabas. Kiekviename flakone yra 100 mg mepolizumabo.

Ištirpinus miltelius, kiekviename tirpalo mililitre yra 100 mg mepolizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, dinatrio fosfatas heptahidratas, polisorbata 80.

Nucala išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nucala yra liofilizuoti (išdžiovinti užšaldant) balti milteliai, kurie tiekiami skaidraus bespalvio stiklo flakonuose su gumos kamščiu.

Tiekiamos Nucala pakuotės, kuriose yra 1 flakonas, arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 3 atskiri flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

7. Nuoseklos (veiksmas po veiksmo) vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu (miltelių tirpinimo ir tirpalo suleidimo) instrukcijos

Nucala tiekiamas liofilizuotų (išdžiovintų užšaldant) baltų miltelių pavidalu vienkartinio vartojimo flakonuose. Vaistą galima suleisti tik po oda. Miltelius tirpinti galima tik aseptinėmis sąlygomis.

Ištirpinus Nucala miltelius, paruoštame tirpale yra 100 mg/ml mepolizumabo koncentracija. Injekcinį tirpalą galima laikyti nuo 2 °C iki 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 8 valandas. Praėjus 8 valandoms, likusio nesuvartoto koncentrato arba tirpalo vartoti negalima.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti suleisto vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

Tirpinimo instrukcijos kiekvienam flakonui

1. **Flakono turinį ištirpinkite 1,2 ml sterilaus injekcinio vandens**, geriausia naudojant 2-3 ml švirkštą ir 21 dydžio adatą. Sterilaus injekcinio vandens srovėlę reikia sušvirkšti vertikaliai į liofilizuotų miltelių gabalėlio centrą. Tirpinimo metu flakoną laikykite kambario temperatūroje, atsargiai pasukiodami 10 sekundžių sukamaisiais judesiais kas 15 sekundžių, kol milteliai ištirpsta.

*Pastaba. Paruošto tirpalo procedūros metu **negalima kratyti**, nes gali susiformuoti vaistinio preparato putos arba iškristi nuosėdos. Paprastai milteliai ištirpinami per 5 minutes po sterilaus injekcinio vandens pridėjimo, bet gali prireikti ir daugiau laiko.*

2. Jeigu tirpinant Nucala naudojamas mechaninis tirpinimo įrenginys (sūkurinis purkštukas), miltelius galima ištirpinti sukiojant 450 apsisukimų per minutę greičiu ne ilgiau kaip 10 minučių. Arba yra priimtina sukiooti 1 000 apsisukimų per minutę greičiu ne ilgiau kaip 5 minutes.
3. Po miltelių ištirpinimo prieš vartojant Nucala reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir įvertinti tirpalo skaidrumą. Tirpalas turi būti skaidrus ar keičiantis spalvą (opalinis), bespalvis ar šviesiai gelsvos ar rusvos spalvos ir jame neturi būti matomų dalelių. Vis dėlto, numatoma, kad jame gali būti mažų oro burbuliukų, kurie yra priimtini. Tirpalo, kuriame yra likusių kietųjų dalelių, arba tirpalo, kuris yra drumstas ar pieniškos išvaizdos, vartoti negalima.
4. Paruoštą tirpalą, jeigu iš karto nevartojamas, reikia:
 - apsaugoti nuo saulės šviesos;
 - laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje, negalima užšaldyti;
 - nevartoti, jeigu nebuvo suvartotas per 8 valandas po miltelių ištirpinimo.

100 mg vartojimo instrukcijos

1. Leidžiant vaistinį preparatą po oda, geriausia naudoti 1 ml polipropileno švirkštą su vienkartine nuo 21 dydžio iki 27 dydžio x 0,5 colių (13 mm) adata.
2. Prieš pat vartojimą iš vieno flakono reikia ištraukti 1 ml paruošto Nucala tirpalo. Paruošto tirpalo negalima kratyti procedūros metu, nes gali susiformuoti vaistinio preparato putos ar nuosėdos.
3. Suleisti 1 ml injekcinio tirpalo (atitinka 100 mg mepolizumabo) po žasto, šlaunies ar pilvo oda.

Jeigu skirtai dozei suleisti reikia daugiau kaip vieno flakono, pakartokite nuo 1 iki 3 veiksmus. Rekomenduojama atskiras injekcijas leisti į skirtingas vietas bent 5 cm atstumu.

40 mg vartojimo instrukcijos

1. Leidžiant vaistinį preparatą po oda, geriausia naudoti 1 ml polipropileno švirkštą su vienkartine nuo 21 dydžio iki 27 dydžio x 0,5 colių (13 mm) adata.
2. Prieš pat vartojimą reikia ištraukti 0,4 ml paruošto Nucala tirpalo. Paruošto tirpalo negalima kratyti procedūros metu, nes gali susiformuoti vaistinio preparato putos ar nuosėdos.

3. Suleisti 0,4 ml injekcinio tirpalo (atitinka 40 mg mepolizumabo) po žasto, šlaunies ar pilvo oda.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą mepolizumabo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus klinikinių tyrimų, literatūros ir savanoriškų pranešimų duomenis apie juostinę pūslelinę (*herpes zoster*) ir artralgią, į glaudų ryšį laiko atžvilgiu, reakcijų išnykimą nutraukus vartojimą ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* nuomone, yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp mepolizumabo ir juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) bei tarp mepolizumabo ir artralgijos galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai iš dalies pakeista informacija apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra mepolizumabo.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Renddamasis mokslinėmis išvadomis dėl mepolizumabo, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra mepolizumabo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.