

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšļircē satur 100 mg mepolizumaba (*mepolizumabum*).

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Katra 1 ml pilnšļircē satur 100 mg mepolizumaba (*mepolizumabum*).

Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Katra 0,4 ml pilnšļircē satur 40 mg mepolizumaba (*mepolizumabum*).

Mepolizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielā, ko ražo Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens vai gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Smaga eozinofila astma

Nucala ir indicēta kā papildlīdzeklis smagas, grūti ārstējamas eozinofilas astmas terapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 6 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hronisks rinosinusīts ar deguna polīpiem (HRSarDP)

Nucala kopā ar intranazālajiem kortikosteroīdiem ir indicēta kā papildlīdzeklis tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir HRSarDP un kuriem ārstēšana ar sistēmiskajiem kortikosteroīdiem un/vai operācija nenodrošina pietiekamu slimības kontroli.

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

Nucala ir indicēta kā papildlīdzeklis pacientiem no sešu gadu vecuma, ārstējot periodiski recidivējošu vai refraktāru eozinofilu granulomatozi ar poliangiītu (EGPA).

Hipereozinofilijas sindroms (HES)

Nucala ir indicēta kā palīg līdzeklis, ārstējot pieaugušus pacientus, kam ir nepietiekami kontrolēts hipereozinofilijas sindroms bez identificējama nehematoloģiska sekundārā iemesla (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Nucala drīkst parakstīt ārsti ar pieredzi smagas, grūti ārstējamas eozinofilas astmas, HRSarDP, EGPA vai HES diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Smaga eozinofila astma

Pieaugušie un pusaudži vecumā no 12 gadiem

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 100 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 40 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Nucala paredzēta ilgstošai ārstēšanai. Terapijas turpināšanas nepieciešamība jāapsver vismaz reizi gadā, ārstam novērtējot pacienta slimības smagumu un paasinājumu kontroles līmeni.

HRSarDP

Pieaugušie

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 100 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Nucala ir paredzēta ilgstošai ārstēšanai. Attiecībā uz pacientiem, kuriem pēc 24 nedēļas ilgas HRSarDP ārstēšanas nav novērota atbildes reakcija, jāapsver nepieciešamība lietot citas zāles. Dažiem pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā ir bijusi daļēja atbildes reakcija, stāvoklis vēlāk var uzlaboties, ja ārstēšana tiek turpināta ilgāk par 24 nedēļām.

EGPA

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 300 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Mepolizumaba devas un lietošanu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar EGPA pamato modelēšanas un simulācijas dati (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 200 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu < 40 kg

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 100 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Nucala paredzēta ilgstošai ārstēšanai. Terapijas turpināšanas nepieciešamība jāpārskata vismaz reizi gadā, pamatojoties uz ārsta novērtēto pacienta slimības smaguma pakāpi un simptomu kontroles uzlabošanu.

Pacienti, kuriem attīstās dzīvībai bīstamas EGPA izpausmes, arī jāvērtē attiecībā uz terapijas turpināšanas nepieciešamību, jo Nucala lietošana šajā populācijā nav pētīta.

HES

Pieaugušie

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 300 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Nucala ir paredzēta ilgstošai ārstēšanai. Terapijas turpināšanas nepieciešamība jāpārskata vismaz reizi gadā, pamatojoties uz ārsta novērtēto pacientu slimības smaguma pakāpi un simptomu līmeņa kontroli. Pacienti, kuriem attīstās dzīvībai bīstamas HES izpausmes, arī jāvērtē attiecībā uz terapijas turpināšanas nepieciešamību, jo Nucala lietošana šajā populācijā nav pētīta.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Smaga eozinofila astma

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Šajā populācijā ievadīšanai ir piemērots Nucala 100 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai un Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē un 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē nav indicēti lietošanai šajā populācijā.

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Mepolizumaba drošums un efektivitāte bērniem līdz 6 gadu vecumam vēl nav noteikta. Dati nav pieejami.

Bērni līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir HRSarDP

Lietošanas drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir HRSarDP, nav noteikta. Dati nav pieejami.

Bērni līdz 6 gadu vecumam, kuriem ir EGPA

Mepolizumaba lietošanas drošums un efektivitāte bērniem līdz sešu gadu vecumam nav noteikta. Dati nav pieejami.

Bērni līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir HES

Mepolizumaba drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikt devas nav iespējams.

Lietošanas veids

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē vai pilnšļircē

Pildspalvveida pilnšļircē vai pilnšļircē ir paredzēta vienīgi subkutānām injekcijām.

Nucala var ievadīt pacients patstāvīgi, vai arī to var ievadīt aprūpētājs, ja veselības aprūpes speciālists atzīst, ka tas ir atbilstoši, un ja pacients vai aprūpētājs ir apguvis injekciju tehniku.

Bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem zāles ir jāievada veselības aprūpes speciālistam vai apmācītam aprūpētājam.

Ja šīs zāles ievada patstāvīgi, ieteicamās injekciju vietas ir vēders vai augšstilbs. Aprūpētājs var injicēt Nucala arī augšdelmā.

Ja nepieciešama vairāk nekā viena injekcija, vēlams injekcijas veikt vismaz 5 cm attālumā citu no citas.

Vispusīgi norādījumi par Nucala subkutānu ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci vai pilnšļirci ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Pilnšļircē ir paredzēta tikai subkutānām injekcijām.

Nucala drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists vai aprūpētājs. Aprūpētājs to drīkst ievadīt tad, ja veselības aprūpes speciālists ir atzinis, ka tas ir piemēroti, un aprūpētājs ir saņēmis apmācību par injicēšanas metodi.

Injekcijām ieteicamās vietas ir augšdelms, vēdera siena vai augšstilbs.

Visaptveroša instrukcija par subkutānu Nucala ievadīšanu ar pilnšļirci ir šo zāļu lietošanas instrukcijas sadaļā ar norādījumiem par pilnšļirces izmantošanu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, saprotami jāpieraksta ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Astmas paasinājumi

Mepolizumabu nedrīkst lietot akūtu astmas paasinājumu ārstēšanai.

Ārstēšanas laikā var rasties ar astmu saistīti nevēlami simptomi vai paasinājumi. Pacienti jānorāda, ka tad, ja pēc ārstēšanas uzsākšanas astma vēl aizvien netiek kontrolēta vai tās gaita pasliktinās, viņiem jāmeklē medicīniska palīdzība.

Kortikosteroīdi

Strauji pārtraukt kortikosteroīdu lietošanu pēc mepolizumaba terapijas uzsākšanas nav ieteicams. Ja nepieciešams, kortikosteroīdu devas jāsamazina pakāpeniski un ārsta uzraudzībā.

Paaugstināta jutība un ar ievadīšanu saistītas reakcijas

Pēc mepolizumaba ievadīšanas ir bijušas akūtas un vēlīnas sistēmiskas reakcijas, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilakse, nātrene, angioedēma, izsitumi, bronhu spazmas, hipotensija). Šīs reakcijas parasti rodas dažu stundu laikā pēc zāļu ievadīšanas, bet dažos gadījumos tās sākas vēlīni (t.i., parasti vairāku dienu laikā). Šīs reakcijas pirmo reizi var rasties pēc ilgstošas ārstēšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā jāsāk adekvāta ārstēšana atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Parazītu invāzijas

Eozinofilie leukocīti var būt iesaistīti imunoloģiskā atbildes reakcijā uz dažām parazitisko tārpu invāzijām. Pacientiem ar esošām parazitisko tārpu invāzijām pirms terapijas uzsākšanas jāveic ārstēšana. Ja pacienti inficējas mepolizumaba terapijas laikā un viņiem nav vērojama atbildes reakcija uz prettārpu terapiju, jāapsver īslaicīga terapijas pārtraukšana.

Orgāniem vai dzīvībai bīstama EGPA

Nucala lietošana pacientiem ar orgāniem vai dzīvībai bīstamām EGPA izpausmēm nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzīvībai bīstams HES

Nucala lietošana pacientiem ar dzīvībai bīstamām HES izpausmēm nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Citohroma P450 enzīmi, izplūdes sūkņi un olbaltumvielu saistīšanas mehānismi mepolizumaba klīrensā nav iesaistīti. Ir konstatēts, ka paaugstināts iekaisumu veicinošo citokīnu (piem., IL-6) līmenis, mijiedarbojoties ar tiem radniecīgajiem receptoriem uz hepatocītiem, var nomākt CYP450 enzīmu un zāļu transportētāju veidošanos, tomēr sistēmisko, iekaisumu veicinošo marķieru paaugstināšanās smagas, grūti ārstējamas eozinofilas astmas gadījumā ir minimāla, un nav pierādījumu par IL-5 alfa receptora ekspresiju uz hepatocītiem. Tādēļ tiek uzskatīts, ka mijiedarbības iespējamība ar mepolizumabu ir neliela.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par mepolizumaba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumiem).

Mepolizumabs pērtiķiem šķērso placentāro barjeru. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais kaitējums cilvēka auglim nav zināms.

Piesardzības nolūkos ieteicams izvairīties no Nucala lietošanas grūtniecības laikā. Nucala lietošanu grūtniecēm drīkst apsvērt vienīgi tad, ja paredzamais ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks auglim.

Barošana ar krūti

Informācijas par mepolizumaba izdalīšanos cilvēka pienā nav. Taču mepolizumabs izdalījās makaka sugas mērķaķu pienā koncentrācijā, kas mazāka par 0,5% no plazmā konstatētās koncentrācijas.

Lēmums pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Nucala jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par fertilitāti cilvēkiem. Pētījumos dzīvniekiem nekonstatēja anti-IL5 terapijas nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nucala neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Smaga eozinofila astma

Ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās pieaugušie un pusaudži ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu, ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (20%), reakcijas injekcijas vietā (8%) un muguras sāpes (6%).

HRSarDP

Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti, kuriem bija HRSarDP, ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (18%) un muguras sāpes (7%).

EGPA

Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti, kuriem bija EGPA, ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (32%), reakcijas injekcijas vietā (15%) un muguras sāpes (13%). Par sistēmiskām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām ziņoja 4% EGPA pacientu.

HES

Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti, kuriem bija HES, ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (13%), urīnceļu infekcijas (9%), reakcijas injekcijas vietā un pireksija (pa 7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmāk tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas placebo kontrolētos smagas eozinofilas astmas pētījumos, pacientiem, kuri saņēma 100 mg mepolizumaba subkutāni (s.c.) (n=263), randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem, kuriem bija HRSarDP un kuri s.c. saņēma 100 mg mepolizumaba devas (n = 206), un pacientiem, kuriem bija EGPA un kuri s.c. saņēma 300 mg mepolizumaba devas (n = 68), dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 32 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem, kuriem bija HES un kuri s.c. saņēma 300 mg mepolizumaba devas (n = 54), un spontānos pēcreģistrācijas ziņojumos. Drošuma dati ir pieejami arī no atklātiem pētījumu pagarinājumiem pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu (n=998), kuru ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 gadi (no 4 nedēļām līdz 4,5 gadiem). Mepolizumaba drošuma profils pacientiem ar HES (n = 102), kuri bija iekļauti 20 nedēļas ilgā atklātā pētījuma pagarinājumā, bija līdzīgs tam, kāds tika novērots ar placebo kontrolēta pivotāla pētījuma laikā.

Nevēlamo blakusparādību biežums definēts, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms

(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Dziļo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija Faringīts <i>Herpes zoster</i> **	Bieži Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas (sistēmiskas alerģiskas reakcijas)* Anafilakse**	Bieži Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizlikts deguns	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēdera augšdaļā	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ekzēma	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes Artralģija**	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ar ievadīšanu saistītas reakcijas (sistēmiskas nealerģiskas reakcijas)*** Vietējas reakcijas injekcijas vietā Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Bieži

* Sistēmisko reakciju, to vidū arī paaugstinātas jutības ziņotā kopējā sastopamība ir līdzīga kā placebo pētījumos par smagas eozinofilas astmas ārstēšanu. Ziņoto saistīto izpausmju piemērus un sākšanās laika aprakstu skat. 4.4. apakšpunktā.

** No spontānajiem pēcreģistrācijas ziņojumiem

*** Biežākās izpausmes, kas saistītas ar sistēmiskām nealerģiskām ievadīšanas izraisītām reakcijām, kas pacientiem novērotas pētījumos par smagas eozinofilas astmas ārstēšanu, bija izsitumi, pietvīkums un mialģija; par šīm izpausmēm ziņots reti un <1% pacientu, kuriem subkutāni ievadīti 100 mg mepolizumaba.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sistēmiskas reakcijas, arī paaugstinātas jutības reakcijas pacientiem ar HRSarDP

52 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā sistēmiskas alerģiskas (1. tipa paaugstinātas jutības) reakcijas novērotas diviem pacientiem (< 1%) grupā, kuri saņēma 100 mg mepolizumaba devas, bet nevienam pacientam placebo grupā. Citas sistēmiskas reakcijas netika novērotas nevienam 100 mg mepolizumaba saņēmušajam pacientam un vienam (<1%) placebo grupas pacientam.

Sistēmiskas reakcijas, arī paaugstinātas jutības reakcijas pacientiem ar EGPA

52 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā to pacientu procentuālā daļa, kuriem bija alerģiskas un nealerģiskas sistēmiskas reakcijas, bija 6% 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu grupā un 1% placebo grupā. Ziņots, ka sistēmiskas alerģiskas un paaugstinātas jutības reakcijas bija 4% 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu grupā un 1% placebo grupā. Ziņots, ka sistēmiskas nealerģiskas reakcijas (angioedēma) bija vienam (1%) pacientam 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu grupā un nevienam pacientam placebo grupā.

Sistēmiskas reakcijas, arī paaugstinātas jutības reakcijas pacientiem ar HES

32 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā vienam pacientam (2%) no grupas, kas saņēma 300 mg mepolizumaba devas, tika novērota cita veida sistēmiska reakcija (multifokāla ādas reakcija), bet placebo grupā šādas reakcijas nav novērotas.

Vietējas reakcijas injekcijas vietā

Smaga eozinofila astma

Placebo kontrolētos pētījumos vietēju reakciju injekcijas vietā sastopamība, lietojot 100 mg mepolizumaba subkutāni vai placebo, bija attiecīgi 8% un 3%. Visi šie traucējumi bija nebūtiski, vieglas līdz vidējas intensitātes un vairumā gadījumu izzuda dažu dienu laikā. Vietējas reakcijas injekcijas vietā galvenokārt radās, uzsākot ārstēšanu, un pirmo trīs injekciju laikā. Veicot turpmākas injekcijas, ziņojumu skaits bija mazāks. Biežākās ziņotās šo traucējumu izpausmes bija sāpes, apsārtums, pietūkums, nieze un dedzināšanas sajūta.

HRSarDP

Ar placebo kontrolētā pētījumā lokālas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, eritēma vai nieze) radās 2% 100 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu salīdzinājumā ar <1% placebo saņēmušo pacientu.

EGPA

Ar placebo kontrolētā pētījumā lokālas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, eritēma vai tūska) radās 15% 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu salīdzinājumā ar 13% placebo saņēmušo pacientu.

HES

Ar placebo kontrolētā pētījumā lokālas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, dedzināšanas sajūta vai nieze) radās 7% 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu salīdzinājumā ar 4% placebo saņēmušo pacientu.

Pediatriskā populācija

Smaga eozinofila astma

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos, kuru ilgums bija no 24 līdz 52 nedēļām, bija iesaistīti 37 pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) (25 saņēma mepolizumabu intravenozi vai subkutāni). Vienā atklātā pētījumā bija iesaistīti 36 pediatriskie pacienti (vecumā no 6 līdz 11 gadiem), kuri saņēma mepolizumabu subkutāni 12 nedēļas. Pēc 8 nedēļas ilga terapijas pārtraukuma 30 no šiem pacientiem saņēma mepolizumabu vēl 52 nedēļas. Nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs kā pieaugušajiem. Papildu nevēlamās blakusparādības netika konstatētas.

HES

Ar placebo kontrolētajā pētījumā 200622 bija iekļauti četri 12–17 gadus veci pusaudži. 32 nedēļas viens no šiem pusaudžiem saņēma 300 mg mepolizumaba devas, un trīs pusaudži saņēma placebo. Visi četri pusaudži turpināja piedalīties atklātajā pētījuma pagarinājumā 205203 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pētījumā pacientiem ar eozinofilisku slimību intravenozi ievadīja vienreizējas līdz 1500 mg lielas devas, negūstot pierādījumus par devas atkarīgu toksicitāti.

Mepolizumaba pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāveic atbalstoša terapija un piemērota uzraudzība, ja nepieciešams.

Turpmāk terapija jāveic atbilstoši klīniskām indikācijām vai saskaņā ar valsts toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, citi sistēmiskie līdzekļi obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, ATĶ kods: R03DX09.

Darbības mehānisms

Mepolizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielas (IgG1, kappa) ar lielu afinitāti un augstu specifiskumu pret cilvēka interleikīnu-5 (IL-5). IL-5 ir nozīmīgs citokīns, kas ietekmē eozinofilo leukocītu augšanu un diferenciāciju, iesaisti, aktivizāciju un dzīvildzi. Mepolizumabs ar nanomolāru iedarbību nomāc IL-5 bioaktivitāti, bloķējot IL-5 saistīšanos ar uz eozinofilo šūnu virsmas izvietotā IL-5 receptora kompleksa alfa ķēdi, tādējādi nomācot IL-5 signālceļu un mazinot eozinofilo leukocītu veidošanos un dzīvildzi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Smaga eozinofila astma

Pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu (pieaugušajiem/pusaudžiem) ievadot 100 mg devu subkutāni reizi četrās nedēļās 32 nedēļas, eozinofilo leukocītu skaits asinīs samazinājās no 290 šūnām/ μ l (ģeometriskais vidējais skaits terapijas sākumā) līdz 40 šūnām/ μ l 32. nedēļā ($n=182$). Samazinājums ir 84%, salīdzinot ar placebo. Pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu ($n=998$), kuru ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 gadi (no 4 nedēļām līdz 4,5 gadiem), asinīs esošo eozinofilo leukocītu skaita samazināšanās pakāpe saglabājās arī atklāto pētījumu pagarinājumu laikā.

Bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu, kuriem mepolizumabs tika ievadīts subkutāni reizi 4 nedēļās 52 nedēļas, eozinofilo leukocītu skaita ģeometriskā vidējā vērtība laikā no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai samazinājās no 306 ($n=16$) līdz 48 ($n=15$) šūnām/ μ l asiņu pēc 40 mg devas lietošanas (ja ķermeņa masa bija < 40 kg) un no 331 līdz 44 šūnām/ μ l asiņu ($n=10$) pēc 100 mg devas lietošanas (ja ķermeņa masa bija ≥ 40 kg), kas atbilst samazinājumam attiecīgi par 85% un 87% salīdzinājumā ar pētījuma sākumu. Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem šāds samazinājums tika novērots 4 ārstēšanas nedēļu laikā.

HRSarDP

Pacientiem ar HRSarDP pēc 100 mg mepolizumaba devu lietošanas subkutāni ik pēc četrām nedēļām 52 nedēļas sākotnējais ģeometriski vidējais eozinofilo leukocītu skaits 390 šūnu/ μ l ($n = 206$) līdz 52. nedēļai bija samazinājies līdz 60 šūnām/ μ l ($n = 126$), un tas salīdzinājumā ar placebo atbilst ģeometriski vidējā eozinofilo leukocītu skaita samazinājumam par 83%. Šāda samazināšanās tika novērota četru ārstēšanas nedēļu laikā un saglabājās visā 52 nedēļu ilgajā terapijas periodā.

EGPA

Pacientiem ar EGPA pēc 300 mg devu subkutānas ievadīšanas ik pēc četrām nedēļām 52 nedēļas sākotnējais ģeometriski vidējais eozinofilo leukocītu skaits asinīs 177 šūnas/ μ l ($n = 68$) līdz 52. nedēļai bija samazinājies līdz 38 šūnām/ μ l ($n = 64$). Salīdzinājumā ar placebo lietošanu ģeometriski vidējais skaits samazinājās par 83%, un šāds samazinājums bija novērojams četru terapijas nedēļu laikā.

HES

32 nedēļas pieaugušajiem un pusaudžiem, kuriem bija HES, lietojot 300 mg mepolizumaba devas subkutāni ik pēc 4 nedēļām, eozinofilo leukocītu skaita samazināšanās asinīs tika novērota divu nedēļu laikā. Sākotnējais ģeometriski vidējais eozinofilo leukocītu skaits asinīs 1460 šūnas/ μ l ($n = 54$) līdz 32. nedēļai bija samazinājies līdz 70 šūnām/ μ l ($n = 48$), un tas salīdzinājumā ar placebo atbilst ģeometriski vidējā eozinofilo leukocītu skaita samazinājumam par 92%. Pacientiem, kuriem mepolizumaba terapija tika turpināta pētījuma atklātajā pagarinājumā, šāda eozinofilo leukocītu skaita samazināšanās pakāpe saglabājās nākamajās 20 nedēļās.

Imunogenitāte

Smaga eozinofila astma, HRSarDP, EGPA un HES

Tā kā olbaltumvielu un peptīdu terapeitiskiem līdzekļiem var būt imunogēniskas īpašības, pēc ārstēšanas pacientiem var izveidoties antivielas pret mepolizumabu. Placebo kontrolētos pētījumos 15 no 260 (6%) pieaugušajiem un pusaudžiem ar smagu eozinofila astmu, kuri ārstēti ar subkutāni ievadītu 100 mg devu, 6/196 (3%) pieaugušajiem ar HRSarDP, kuri ārstēti ar 100 mg devu, 1/68 (< 2%) pieaugušiem pacientiem ar EGPA, kuri ārstēti ar 300 mg devu un 1/53 (< 2%) pieaugušajiem un pusaudžiem ar HES, kuri tika ārstēti ar 300 mg subkutāni ievadītām mepolizumaba devām, pēc vismaz vienas mepolizumaba devas ievadīšanas bija nosakāmas antivielas pret mepolizumabu.

Atklāto pētījumu pagarinājumu laikā mepolizumaba imunogenitātes profils personām ar smagu, grūti ārstējamu eozinofila astmu ($n=998$), kuras ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 gadi (no 4 nedēļām līdz 4,5 gadiem) vai pacientiem ar HES ($n = 102$), kuri tika ārstēti 20 nedēļas, bija līdzīgs tam, kāds novērots ar placebo kontrolētos pētījumos.

Bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofila astmu pēc vismaz vienas 40 mg mepolizumaba devas subkutānas ievadīšanas (ja ķermeņa masa bija < 40 kg) vai 100 mg mepolizumaba devas subkutānas ievadīšanas (ja ķermeņa masa bija $\geq$ 40 kg), 2/35 (6%) pētījuma īsajā sākumfāzē bija nosakāmas anti-mepolizumaba antivielas. Pētījuma ilgtermiņa fāzē anti-mepolizumaba antivielas netika atklātas nevienam bērnam.

Neitralizējošas antivielas konstatēja vienam pieaugušam pacientam ar smagu eozinofila astmu un nevienam pacientam ar HRSarDP, EGPA vai HES. Lielākajai daļai pacientu antivielas pret mepolizumabu neradīja būtisku ietekmi uz mepolizumaba farmakokinētiku un farmakodinamiku, un nebija pierādījumu par korelāciju starp antivielu titriem un eozinofilo leukocītu skaita pārmaiņām asinīs.

Klīniskā efektivitāte

Smaga eozinofila astma

Mepolizumaba efektivitāti, ārstējot mērķa grupas pacientus ar smagu, grūti ārstējamu eozinofila astmu, vērtēja trīs randomizētos, dubultmaskētos, 24 – 52 nedēļas ilgos paralēlu grupu klīniskos pētījumos 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Šie pacienti vai nu nebija sasnieguši astmas kontroli (vismaz divi smagi paasinājumi iepriekšējā gadā), lietojot tā brīža standartterapiju, kas ietvēra vismaz lielas devas inhalējamo kortikosteroīdu (IKS) un kādu(s) citu(s) balstterapijas līdzekli (līdzekļus), vai bija atkarīgi no sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Citi balstterapijas līdzekļi bija ilgstošas darbības β_2 – adrenerģiski agonisti (*long-acting beta₂-adrenergic agonists* - (LABA)), leikotriēnus modificējoši līdzekļi, ilgstošas darbības muskarīna antagonisti (*long-acting muscarinic antagonists* (LAMA)), teofilīns un perorālie kortikosteroīdi (PKS).

Divos paasinājumu pētījumos MEA112997 un MEA115588 bija iekļauti kopumā 1192 pacienti, 60% sieviešu, vidējais vecums 49 gadi (diapazonā no 12 līdz 82 gadiem). PKS balstterapiju saņemošo pacientu īpatsvars bija attiecīgi 31% un 24%. Pacienti anamnēzē bija jābūt diviem vai vairākiem smagiem astmas paasinājumiem pēdējo 12 mēnešu laikā, kas bija jāārstē ar sistēmiskiem vai perorāliem kortikosteroīdiem, kā arī pavājinātai plaušu darbībai pētījuma sākumā (FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas <80% pieaugušajiem un <90% pusaudžiem). Vidējais paasinājumu skaits iepriekšējā gadā bija 3,6, un vidējais paredzamais FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas bija 60%. Šo pētījumu laikā pacienti turpināja lietot līdz tam izmantotos astmas ārstēšanas līdzekļus.

Perorālo kortikosteroīdu lietošanas samazināšanas pētījumā MEA115575 bija iekļauti kopumā 135 pacienti (55% bija sievietes, vidējais vecums 50 gadu), kurus katru dienu ārstēja ar PKS (5 – 35 mg dienā) un lielām IKS devām kopā ar papildu balstterapijas līdzekļiem.

Dažādu devu efektivitātes pētījums MEA112997 (DREAM)

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā paralēlu grupu daudzcentru pētījumā MEA112997, kurā piedalījās 616 pacienti ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu, intravenozi lietots mepolizumabs devās pa 75 mg, 250 mg vai 750 mg, salīdzinot ar placebo, būtiski samazināja klīniski nozīmīgus astmas paasinājumus (definēti kā astmas pastiprināšanās, kad terapijā jālieto perorāli/sistēmiski kortikosteroīdi un/vai nepieciešama hospitalizācija un/vai neatliekama palīdzība) (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Klīniski nozīmīgu paasinājumu biežums 52. nedēļā ārstēt paredzēto pacientu (ITT) populācijā

	Mepolizumabs intravenozi			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Paasinājumu rādītājs gadā	1,24	1,46	1,15	2,40
Samazinājums (%)	48%	39%	52%	
Biežuma attiecība (95% TI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p vērtība	<0,001	<0,001	<0,001	-

Paasinājumu mazināšanas pētījums (MEA115588) MENSA

MEA115588 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu daudzcentru pētījums, kurā vērtēja mepolizumaba kā papildterapijas efektivitāti un drošumu 576 pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu, kad eozinofilo leikocītu skaits perifērajās asinīs, uzsākot terapiju, ir 150 šūnu/μl vai vairāk, vai eozinofilo leikocītu skaits asinīs pēdējo 12 mēnešu laikā ir bijis 300 šūnu/μl vai vairāk.

Pacienti saņēma 100 mg mepolizumaba subkutāni, 75 mg mepolizumaba intravenozi vai placebo terapiju reizi četrās nedēļās 32 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija klīniski nozīmīgu astmas paasinājumu biežums, un samazinājums abās mepolizumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīgs (p<0,001). 2. tabulā iekļauti pētījuma primārā mērķa kritērija un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti pacientiem, kuri ārstēti ar subkutāni ievadītu mepolizumabu vai placebo.

2. tabula. Primārā un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti 32. nedēļā ārstēt paredzēto pacientu populācijā (MEA115588)

	Mepolizumabs (100 mg s.c.) N=194	Placebo N=191
Primārais mērķa kritērijs		

Klīniski nozīmīgu paasinājumu biežums		
Paasinājumu rādītājs gadā	0,83	1,74
Samazinājums (%)	53%	-
Biežuma attiecība (95% TI)	0,47 (0,35; 0,64)	
p vērtība	<0,001	
Sekundārie mērķa kritēriji		
Paasinājumu, kad nepieciešama hospitalizācija/neatliekama palīdzība, biežums		
Paasinājumu rādītājs gadā	0,08	0,20
Samazinājums (%)	61%	-
Biežuma attiecība (95% TI)	0,39 (0,18; 0,83)	
p vērtība	0,015	
Paasinājumu, kad nepieciešama hospitalizācija, biežums		
Paasinājumu rādītājs gadā	0,03	0,10
Samazinājums (%)	69%	-
Biežuma attiecība (95% TI)	0,31 (0,11; 0,91)	
p vērtība	0,034	
FEV₁ (ml) pirms bronhodilatatora lietošanas 32. nedēļā		
Sākotnēji (SN)	1730 (659)	1860 (631)
Vidējā pārmaiņa no sākotnējā līmeņa (SK)	183 (31)	86 (31)
Atšķirība (mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo)	98	
95% TI	(11; 184)	
p vērtība	0,028	
Sv. Džordža respiratorā anketa (SGRQ) 32. nedēļā		
Sākotnēji (SN)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Vidējā pārmaiņa no sākotnējā līmeņa (SK)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Atšķirība (mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo)	-7,0	
95% TI	(-10,2; -3,8)	
p vērtība	<0,001	

Paasinājumu rādītāju samazinājums atkarībā no sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs

3. tabulā apkopoti divu paasinājumu pētījumu (MEA112997 un MEA115588) kombinētās analīzes rezultāti atkarībā no sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs. Paasinājumu rādītāji placebo grupā pieauga, palielinoties sākotnējam eozinofilo leukocītu skaitam asinīs. Rādītāju samazinājums mepolizumaba grupā bija lielāks pacientiem ar lielāku sākotnējo eozinofilo leukocītu skaitu asinīs.

3. tabula. Klīniski nozīmīgu paasinājumu rādītāju kombinētās analīzes rezultāti atkarībā no sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu

	Mepolizumabs 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 šūnas/μl		
n	123	66

	Mepolizumabs 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538	Placebo N=346
Paasinājumu rādītājs gadā	1,16	1,73
Mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo		
Biežuma attiecība (95% TI)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 līdz <300 šūnas/μl		
n	139	86
Paasinājumu rādītājs gadā	1,01	1,41
Mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo		
Biežuma attiecība (95% TI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 līdz <500 šūnas/μl		
n	109	76
Paasinājumu rādītājs gadā	1,02	1,64
Mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo		
Biežuma attiecība (95% TI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥500 šūnas/μl		
n	162	116
Paasinājumu rādītājs gadā	0,67	2,49
Mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo		
Rādītāju attiecība (95% TI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Perorālo kortikosteroīdu patēriņa samazināšanas pētījums MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 vērtēja subkutāni ievadītu 100 mg mepolizumaba ietekmi uz spēju samazināt perorālo kortikosteroīdu (PKS) balstterapijas nepieciešamo devu, saglabājot astmas kontroli pētāmām personām ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu. Pacienti eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija $\geq 150/\mu\text{l}$ sākotnēji vai $\geq 300/\mu\text{l}$ 12 mēnešus pirms atlases. Pacienti terapijas periodā ievadīja mepolizumabu vai placebo reizi četrās nedēļās. Pacienti pētījuma laikā turpināja lietot līdz tam lietotās zāles astmas ārstēšanai, izņemot PKS devu, ko PKS mazināšanas fāzē (4. – 20. nedēļā) samazināja reizi četrās nedēļās, kamēr vien saglabājās astmas kontrole.

Kopumā bija iesaistīti 135 pacienti: vidējais vecums bija 50 gadu, 55% bija sievietes un 48% bija lietojuši perorālo steroīdu terapiju vismaz piecus gadus. Vidējā sākotnējā prednizonam ekvivalentā deva bija aptuveni 13 mg dienā.

Primārais mērķa kritērijs bija PKS dienas devas procentuālais samazinājums (20. – 24. nedēļā) pēc definētām devas samazināšanas kategorijām, saglabājot astmas kontroli (skatīt 4. tabulu). Iepriekš noteiktās procentuālā samazinājuma kategorijas bija no 90 – 100% samazinājuma līdz prednizona devas nesamazināšanai kopš optimizācijas fāzes beigām. Salīdzinājums starp mepolizumabu un placebo bija statistiski ticams ($p=0,008$).

4. tabula. Primārā un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti MEA115575 pētījumā

	ITT populācija	
	Mepolizumabs 100 mg subkutāni N=69	Placebo N=66
Primārais mērķa kritērijs		
PKS procentuālais samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (20. – 24. nedēļa)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
PKS samazinājuma nav/astma netiek kontrolēta/terapijas pārtraukšana	25 (36%)	37 (56%)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p vērtība	0,008	
Sekundārie mērķa kritēriji (20. – 24. nedēļa)		
PKS dienas devas samazinājums līdz 0 mg dienā	10 (14%)	5 (8%)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p vērtība	0,414	
PKS dienas devas samazinājums līdz ≤5 mg dienā	37 (54%)	21 (32%)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p vērtība	0,025	
PKS dienas devas mediānas samazinājums (%), salīdzinot ar sākotnējo līmeni (95% TI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Mediānā atšķirība (95% TI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p vērtība	0,007	

Smagas, grūti ārstējamas eozinofīlas astmas ārstēšanas atklāto pētījumu MEA115666 (COLOMBA), MEA115661 (COSMOS) un 201312 (COSMEX) pagarinājumi

Mepolizumaba ilgtermiņa efektivitātes profils pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofīlu astmu (n=998), kuras ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 gadi (no 4 nedēļām līdz 4,5 gadiem), atklāto pētījumu MEA115666, MEA115661 un 201312 pagarinājuma periodos kopumā bija līdzīgs tam, kāds novērots trijos ar placebo kontrolētajos pētījumos.

Hronisks rinosinusīts ar deguna polipiem (HRSarDP)

Pētījums 205687 (SYNAPSE) bija 52 nedēļas ilgs randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kura laikā tika vērtēti 407 vismaz 18 gadus veci pacienti, kuriem bija HRSarDP. Pētījumā iekļautajiem pacientiem deguna aizlikuma simptomu novērtējumam pēc VAS (vizuālās analogās skalas) bija jābūt > 5 no maksimālajiem 10 vērtējumiem, kopējam novērtējumam pēc VAS bija jābūt > 7 no maksimālajiem 10 vērtējumiem un endoskopiski noteiktajam bilaterālajam deguna polipu (DP) novērtējumam ≥ 5 no maksimālajiem 8 vērtējumiem (minimālajam novērtējumam 2 vērtējumi katrā deguna dobumā). Pacientu iepriekšējo 10 gadu anamnēzē bija jābūt arī vismaz vienai deguna polipu operācijai.

Galvenie sākotnējie rādītāji bija kopējais DP endoskopiskais novērtējums (SN) 5,5 (1,29), pēc VAS noteiktais deguna aizlikums (SN) 9,0 (0,83), kopējais pēc VAS iegūtais simptomu novērtējums (SN) 9,1 (0,74), ožas sajūtas zuduma vidējais novērtējums pēc VAS (SN) 9,7 (0,72) un deguna un blakusdobumu

slimības ārstēšanas vērtēšanas testa (*Sino-Nasal Outcome Test*, SNOT-22) vidējais rādītājs (SN) 64,1 (18,32). Ģeometriski vidējais eozinofilo leukocītu skaits bija 390 šūnas/ μ l (95% TI: 360–420). Turklāt 27% pacientu bija acetilsalicilskābes lietošanas paasināta elpceļu slimība (*aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD), un 48% pacientu pēdējos 12 mēnešos bija saņēmuši vismaz vienu PKS kursu HRSarDP ārstēšanai.

Pacienti papildus fona terapijai ar intranazālajiem kortikosteroīdiem ik pēc četrām nedēļām subkutāni saņēma 100 mg mepolizumaba devas vai placebo.

Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija sākotnējā kopējā endoskopiskā DP novērtējuma pārmaiņas līdz 52. nedēļai un sākotnējā pēc VAS noteiktā deguna vidējā aizlikuma pārmaiņas 49.–52. nedēļā. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajai DP operācijai līdz 52. nedēļai (operācija bija definēta kā jebkāda ar instrumentu izmantošanu saistīta procedūra deguna dobumā, lai izgrieztu un izņemtu audus, piemēram, polipektomija). Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem mepolizumabu saņēmušajiem pacientiem 52. nedēļā bija būtiski vairāk izteikti uzlabojies kopējais endoskopiskais DP novērtējums (samazinājies to raksturojošo vērtējumpunktu skaits) un 49.–52. nedēļā pēc VAS noteiktais deguna aizlikuma novērtējums, turklāt visas sekundāro mērķa kritēriju vērtības statistiski nozīmīgi liecināja par labu mepolizumabam (skatīt 5. tabulu un 1. attēlu).

5. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju vērtību apkopojums ārstētajā populācijā

	Placebo (N = 201)	Mepolizumabs 100 mg s.c. (N = 206)
Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji		
Kopējais endoskopiskais novērtējums 52. nedēļā^a		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	0,0	-1,0 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Uzlabošanās par ≥ 1 vērtējumpunktu, n (%)	57 (28)	104 (50)
Uzlabošanās par ≥ 2 vērtējumpunktiem, n (%)	26 (13)	74 (36)
Deguna aizlikuma novērtējums pēc VAS 49.–52. nedēļā^a		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	-0,82	-4,41 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Uzlabošanās par > 1 vērtējumpunktu, n (%)	100 (50)	146 (71)
Uzlabošanās par ≥ 3 vērtējumpunktiem, n (%)	73 (36)	(60)
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs		
Laiks līdz pirmajai deguna polipu operācijai		
Dalībnieki, kam izdarītas operācijas	46 (23)	18 (9)
Riska attiecība (mepolizumabs/placebo) 95% TI		0,43 (0,25; 0,76)
p vērtība ^c		0,003
Pārējie sekundārie mērķa kritēriji		
Kopējais novērtējums pēc VAS 49.–52. nedēļā^a		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	-0,90	-4,48 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Uzlabošanās par $\geq 2,5$ vērtējumpunktiem (%) ^f	40	64
Kopējais vērtējumpunktu skaits pēc SNOT-22 52. nedēļā^{a, g}		
n	198	205
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	-14,0	-30,0 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)

Uzlabošanās par ≥ 28 vērtējumpunktiem (%) ^f	32	54
Pacienti, kuriem līdz 52. nedēļai pret deguna polipiem bijuši nepieciešami sistēmiskie kortikosteroīdi		
≥ 1 kursu saņēmušie pacienti	74 (37)	52 (25)
Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95% TI) ^h p vērtība ^h		0,58 (0,36; 0,92) 0,020
Ar degunu saistīto simptomu kopējais novērtējums pēc VAS 49.–52. nedēļā^{a, i}		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	-0,89	-3,96 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Uzlabošanās par ≥ 2 vērtējumpunktiem (%) ^f	40	66
Ožas sajūtas zuduma novērtējums pēc VAS 49.–52. nedēļā^a		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	0,00	-0,53 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Uzlabošanās par ≥ 3 vērtējumpunktiem (%) ^f	19	36

^a Pacientiem, kuriem pirms vizītes bija izdarīta deguna operācija vai sinoplastija, tika piešķirts vissliktākais pirms operācijas vai sinoplastijas iegūtais novērtējums. Pacientiem, kuri no pētījuma tika izslēgti pirms deguna operācijas vai sinoplastijas, tika piešķirts vissliktākais pirms izslēgšanas no pētījuma iegūtais novērtējums.

^b Pamatojoties uz Vilkoksona rangu summas kritēriju testu.

^c Kvantīļu regresija ar tādiem līdzvērtīgajiem mainīgajiem kā terapijas grupa, ģeogrāfiskais reģions, sākotnējais novērtējums un sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs log(e).

^d Pēc VAS noteiktā deguna aizlikuma mazināšanās par 3 vērtējumpunktiem saistībā ar šo vērtēšanu ir identificēta kā nozīmīgas pacienta stāvokļa pārmaiņas.

^e Aprēķināts pēc Koksa proporcionālā riska modeļa ar tādiem līdzvērtīgajiem mainīgajiem kā terapijas grupa, ģeogrāfiskais reģions, sākotnējais kopējais endoskopiskais novērtējums (saskaņā ar centralizēto nolasījumu), sākotnējais pēc VAS noteiktais deguna aizlikums, sākotnējais eozinofilo leukocītu skaita asinīs log(e) un jau izdarīto operāciju skaits (1, 2 vai > 2 kā ordināta).

^f Stāvokļa uzlabošanās robežvērtība saistībā ar šo vērtēšanu ir identificēta kā nozīmīgas pacienta stāvokļa pārmaiņas.

^g Ir novērota stāvokļa uzlabošanās saistībā ar visām sešām simptomu jomām un ar HRSarDP saistītā ietekme.

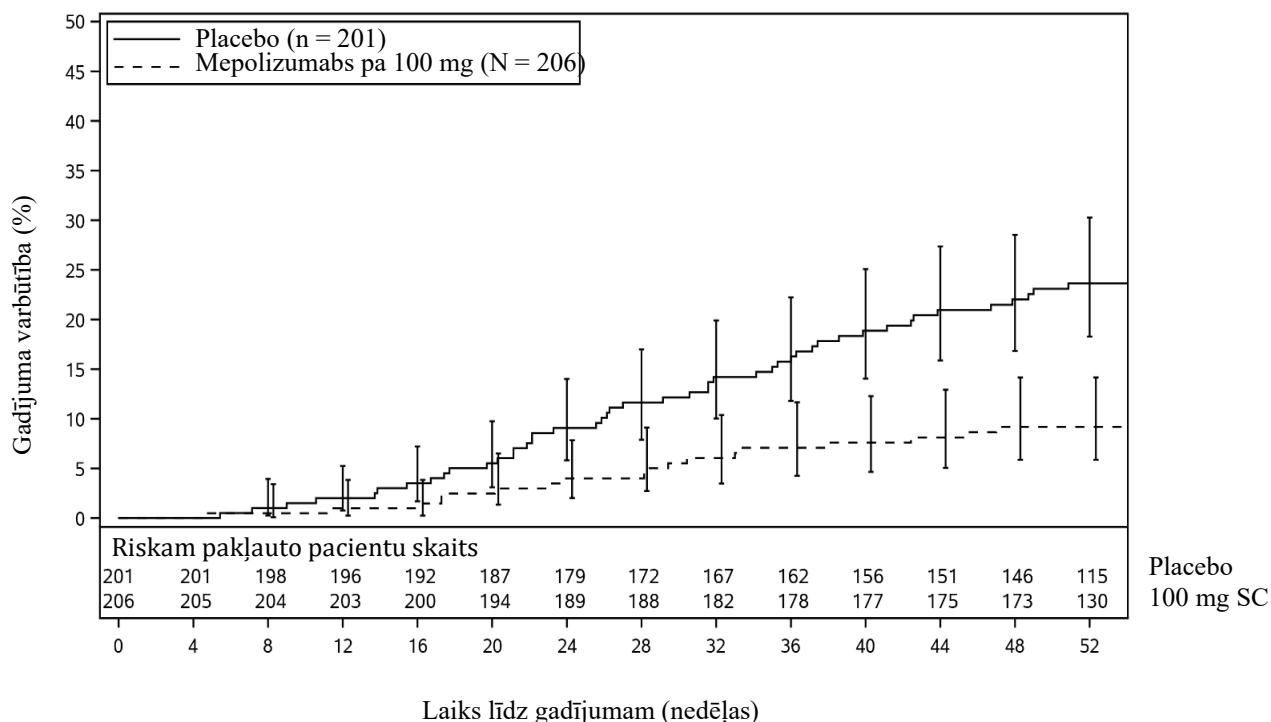
^h Analīzei tika izmantots loģistiskās regresijas modelis ar tādiem mainīgajiem kā terapijas grupa, ģeogrāfiskais reģions, DP ārstēšanai izmantoto PKS lietošanas kursu skaits pēdējos 12 mēnešos, DP ārstēšanai izmantoto PKS kursu skaits pēdējos 12 mēnešos (1, 2 vai > 2 kā ordināta), sākotnējais kopējais DP endoskopiskais novērtējums (saskaņā ar centralizēto nolasījumu), sākotnējais pēc VAS noteiktais deguna aizlikums un sākotnējais eozinofilo leukocītu skaita asinīs log(e).

ⁱ Apvienotais pēc VAS iegūtais deguna aizlikuma, deguna izdalījumu, rīklē esošo gļotu un ožas sajūtas zuduma novērtējums.

Laiks līdz pirmajai DP operācijai

Visā 52 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā mepolizumaba grupas pacientiem bija mazāka DP operācijas nepieciešamības varbūtība nekā placebo grupas pacientiem. Visā terapijas periodā ar mepolizumabu ārstētajiem pacientiem operācijas risks bija būtiski (par 57%) mazāks nekā placebo saņēmušajiem pacientiem (riska attiecība: 0,43 95% TI 0,25; 0,76, p = 0,003).

1. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz pirmajai deguna polipu operācijai



Post hoc analizējot operēto pacientu daļu, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem, tika novērota operācijas riska samazināšanās par 61% (RA: 0,39; 95 % TI: 0,21, 0,72, $p = 0,003$).

HRSarDP pacientiem ar vienlaicīgu astmu

289 (71%) pacientiem ar vienlaicīgu astmu definēto analīzi laikā tika novērota līdzvērtīgo primāro mērķa kritēriju vērtību uzlabošanās, kas bija līdzīga tai, kas novērota kopējā populācijā 100 mg mepolizumaba devas saņēmēšajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem, turklāt pacientiem, kuri saņēma 100 mg mepolizumaba devas salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem, vērtējot pēc astmas kontroles anketas (ACQ-5), līdz 52. nedēļai vairāk izteikti uzlabojās astmas sākotnējā kontrole (pārmaiņu mediāna (Q1, Q3) attiecīgi -0,80 (-2,20; 0,00) un 0,00 (-1,10; 0,20)).

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

MEA115921 bija randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 52 nedēļas ilgs pētījums, kura laikā tika vērtēti 136 pieauguši pacienti, kuriem bija EGPA ar recidivējošu vai refraktāru slimību anamnēzē un kuri tika ārstēti ar stabilām kortikosteroīdu devām (PKS devas atbilda $\geq 7,5$ līdz ≤ 50 mg prednizolona vai prednizona devām), vienlaikus lietojot vai nelietojot stabilas imūnsupresantu (izņemot ciklofosfamīda) devas. Pētījuma laikā bija atļauts izmantot arī citu fona standartterapiju. 53% pacientu ($n = 72$) vienlaikus saņēma arī stabilas imūnsupresantu devas. No pētījuma MEA115921 tika izslēgti pacienti ar orgāniem bīstamām vai dzīvībai bīstamām EGPA izpausmēm.

Pacienti papildus fona terapijai ar prednizolonu vai prednizonu kopā ar imūnsupresantiem, vai bez tiem ik pēc četrām nedēļām subkutāni saņēma 300 mg mepolizumaba devas vai placebo. Pēc pētnieka ieskatiem PKS devas tika pakāpeniski samazinātas.

Remisija

Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija kopējais sasniegtās remisijas ilgums, kas definēts kā pēc Birmingemas vaskulīta aktivitātes vērtēšanas skalas (BVAS) iegūtais rezultāts = 0 un ≤ 4 mg prednizolona vai prednizona dienas devu lietošana, un to pacientu daļa, kuriem remisija bija gan 36., gan 48. ārstēšanas nedēļā. BVAS = 0 nozīmē, ka nav aktīva vaskulīta.

Salīdzinājumā ar placebo lietotājiem 300 mg mepolizumaba devas saņemušajiem pacientiem bija ievērojami ilgāka sasniegtā remisija, turklāt salīdzinājumā ar placebo lietotājiem būtiski lielāka 300 mg mepolizumaba devas saņemušo pacientu daļa sasniedza remisiju gan 36., gan 48. nedēļā (skatīt 6. tabulu).

Vērtējot pēc abiem līdzvērtīgajiem primārajiem mērķa kritērijiem, salīdzinājumā ar placebo lietošanu pēc ārstēšanas ar 300 mg mepolizumaba novērotā ietekme radās neatkarīgi no tā, vai pacienti papildus fona terapijai ar kortikosteroīdiem bija saņēmuši arī imūnsupresantus.

Izmantojot sekundārā mērķa kritērija definīciju $BVAS = 0$ un $\leq 7,5$ mg prednizolona vai prednizona dienas devu lietošanu, 300 mg mepolizumaba devas saņēmušie pacienti arī sasniedza ilgāku panākto remisiju ($p < 0,001$), un šādiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo lietotājiem remisija bija gan 36., gan 48. nedēļā ($p < 0,001$).

6. tabula. Līdzvērtīgo primāro mērķa kritēriju analīzes rezultāti

	Pacientu skaits (%)	
	Placebo N = 68	Mepolizumabs 300 mg N = 68
Sasniegtās remisijas ilgums 52 nedēļu laikā		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 līdz < 12 nedēļas	8 (12)	8 (12)
12 līdz < 24 nedēļas	3 (4)	9 (13)
24 līdz < 36 nedēļas	0	10 (15)
≥ 36 nedēļas	2 (3)	9 (13)
Riska attiecība (mepolizumabs/placebo)		5,91
95% TI	---	2,68; 13,03
p vērtība	---	< 0,001
Pacienti, kam remisija bija gan 36., gan 48. nedēļā	2 (3)	22 (32)
Riska attiecība (mepolizumabs/placebo)		16,74
95% TI	---	3,61; 77,56
p vērtība	---	< 0,001

Riska attiecība > 1 liecina par labu mepolizumabam. Remisija – $BVAS = 0$ un PKS dienas deva ≤ 4 mg.

Recidīvi

Salīdzinājumā ar placebo lietotājiem, 300 mg mepolizumaba devas saņemušajiem pacientiem bija ievērojami ilgāks laiks līdz pirmajam recidīvam ($p < 0,001$), turklāt salīdzinājumā ar placebo lietotājiem mepolizumabu saņemušajiem pacientiem par 50% samazinājās recidīvu sastopamība – tā bija attiecīgi 2,27 pret 1,14 gadījumiem.

Perorālo kortikosteroīdu devas samazināšanās

Salīdzinājumā ar placebo saņemušajām pētāmajām personām, ar mepolizumabu ārstētās pētāmās personas 48.–52. nedēļā lietoja būtiski mazākas vidējās PKS dienas devas. 48.–52. nedēļā 59 un 44% ar mepolizumabu ārstēto pacientu sasniedza attiecīgi vidēji $\leq 7,5$ mg un ≤ 4 mg PKS devas salīdzinājumā ar 33 un 7% placebo grupas pacientu. 18% mepolizumaba grupas pacientu spēja pilnībā pārtraukt PKS lietošanu, bet placebo grupā šādu pacientu bija 3%.

Astmas kontroles anketa-6 (ACQ-6)

Salīdzinājumā ar placebo saņemušajiem pacientiem ar mepolizumabu ārstētajiem pacientiem 49.–52. nedēļā bija būtiski uzlabojies pēc ACQ skalas iegūtais rezultāts.

Hipereozinofilijas sindroms (HES)

Pētījums 200622 bija randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 32 nedēļu ilgs pētījums, kura laikā tika vērtēti ≥ 12 gadus veci pacienti ar HES. Pacienti HES ārstēšanas laikā ik pēc četrām nedēļām subkutāni

saņēma 300 mg mepolizumaba devas vai placebo. Pētījumā 200622 HES ārstēšanai tika izmantoti ne tikai PKS, imūnsupresanti, citotoksiskie līdzekļi vai citas HES simptomu novēršanai piemērotas zāles, bet arī citi līdzekļi, piemēram, omeprazols.

Pētījumā iekļautajiem pacientiem pēdējos 12 mēnešos bija bijuši vismaz divi HES paasinājumi, un skrīninga laikā viņu asinīs eozinofilo leikocītu skaits bija ≥ 1000 šūnu/ μ l. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kas bija pozitīvi attiecībā uz α -FIP1L1-PDGFR kināzi.

Pētījuma 200622 primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuriem 32 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā bija HES paasinājumi. HES paasinājums bija definēts kā klīnisko pazīmju un simptomu pastiprināšanās, kuras dēļ bija jāpalielina PKS vai citotoksisko līdzekļu vai imūnsupresantu devas vai tās jāpievieno terapijas shēmai vai bija maskēti jāsaņem aktīvi PKS, jo asinīs bija palielinājies eozinofilo leikocītu skaits.

Primārās analīzes laikā tika salīdzināti mepolizumaba un placebo grupas pacienti, kuriem bija HES paasinājumi vai kuri tika izslēgti no pētījuma. 32 nedēļas ilgās terapijas laikā to pacientu daļa, kuri tika ārstēti ar 300 mg mepolizumaba devām un tika izslēgti no pētījuma, bija par 50% mazāka nekā placebo saņēmušo pacientu daļa – attiecīgi 28 un 56% pacientu (RA = 0,28, 95% TI 0,12; 0,64) (skatīt 7. tabulu).

Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajam HES paasinājumam, to pacientu daļa, kuriem HES paasinājumi bija 20.–32. nedēļā, HES paasinājumu sastopamība un sākotnējā nespēka smaguma pakāpes pārmaiņas. Visi sekundārie mērķa kritēriji bija statistiski nozīmīgi un palīdzēja vērtēt primāro mērķa kritēriju (skatīt 2. attēlu un 8. tabulu).

7. tabula. Primārā mērķa kritērija vērtības un analīzes rezultāti pētījuma 200622 ārstētajā populācijā

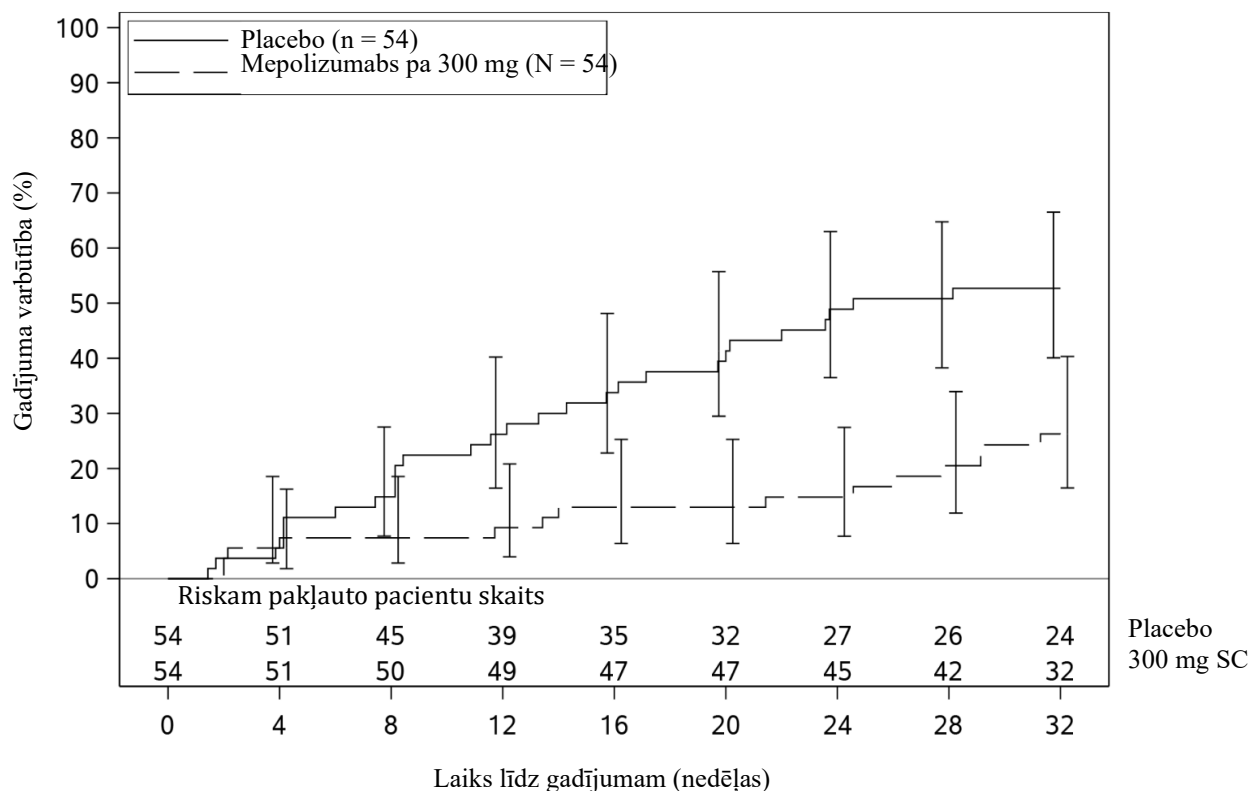
	Mepolizumabs 300 mg N = 54	Placebo N = 54
To pacientu daļa, kuriem bija HES paasinājumi		
Pacienti, kuriem bija ≥ 1 HES paasinājums vai kuri tika izslēgti no pētījuma	15 (28)	30 (56)
Pacienti, kuriem bija ≥ 1 HES paasinājums (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienti, kuriem nebija HES paasinājumu līdz izslēgšanai no pētījuma	1 (2)	2 (4)
Riska attiecība (95 % TI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p vērtība saskaņā ar aprēķinu pēc KMH metodes	0,002	

KMH – Kokrens-Mantels-Henšels

Laiks līdz pirmajam paasinājumam

Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem 300 mg mepolizumaba devas saņēmušajiem pacientiem būtiski pagarinājās laiks līdz pirmajam HES paasinājumam. Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar mepolizumabu, visā ārstēšanas periodā par 66% samazinājās pirmā HES paasinājums risks (riska attiecība: 0,34 95% TI 0,18; 0,67, p = 0,002).

2. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz pirmajam HES paasinājumam



8. tabula. Pārējo sekundāro mērķa kritēriju vērtības pētījuma 200622 ārstētajā populācijā

	Mepolizumabs 300 mg N = 54	Placebo N = 54
HES paasinājumu skaits 20. nedēļā un līdz 32. nedēļai (ieskaitot)		
Pacienti, kuriem bija ≥ 1 HES paasinājums vai kuri tika izslēgti no pētījuma	9 (17)	19 (35)
Riska attiecība (95 % TI)	0,33 (0,13–0,85)	
p vērtība saskaņā ar aprēķinu pēc KMH metodes	0,02	
HES paasinājumu sastopamība		
Aprēķinātā vidējā sastopamība gadā	0,50	1,46
Sastopamības attiecība (95% TI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
P vērtība saskaņā ar Vilkoksona rangū summas kritēriju testa rezultātu	0,002	
32. nedēļā novērotās sākotnējā nespēka pārmaiņas, pamatojoties uz īsās nespēka vērtēšanas anketas (BFI) 3. punktu (visvairāk izteikto nespēku pēdējās 24 stundās)		
Pārmaiņu mediāna, vērtējot pēc BFI anketas 3. punkta	-0,66	0,32
Saskaņā ar Vilkoksona rangū summas kritēriju testu aprēķinātā p vērtība, salīdzinot mepolizumabu un placebo	0,036	

^a Sastopamības attiecība > 1 liecina par labu mepolizumabam.

^b Pacienti, par kuriem nav datu, ir pieskaitīti pie tiem, kuriem bijušas vissliktākās novērotās vērtības. BFI anketas 3. punkts: 0 = nespēka nav līdz 10 = visvairāk izteiktais iedomājamais nespēks
KMH – Kokrens-Mantels-Henšels

Nemaskētais pētījuma pagarinājums (OLE)

Pētījums 205203 bija 20 nedēļas ilgs nemaskēts pētījuma 200622 pagarinājums. Bija atļauta HES ārstēšanas pielāgošana vietējam standartam, tomēr, sākot no 4. nedēļas, bija jāturpina ārstēšana ar 300 mg mepolizumabu. Šajā pētījumā mepolizumaba terapijas efektivitāte, samazinot pētījuma 200622 laikā aprakstīto HES uzliesmojumu sastopamību, saglabājās arī pacientiem, kam mepolizumaba terapija tika turpināta pētījumā 205203, un tā laikā paasinājumu nebija 94%(47/50) pacientu.

No 72 pacientiem, kam OLE 0.–4. nedēļā bija nepieciešami PKS, 28% pacientu 16-20. nedēļā sasniedza PKS dienas devas vidējo samazināšanos par $\geq 50\%$.

Pediatriskā populācija

Smaga, grūti ārstējama eozinofila astma

Pētījumā MEA115588 un dubultmaskētajā ar placebo kontrolētajā pētījumā 200862 bija iekļauti 34 pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem). No šīm 34 pētāmām personām 12 saņēma placebo, 9 saņēma 75 mg mepolizumaba intravenozi un 13 saņēma 100 mg mepolizumaba subkutāni. Šo pētījumu kombinētajā analīzē pusaudžiem pēc mepolizumaba lietošanas novēroja klīniski nozīmīgu slimības paasinājumu skaita samazinājumu par 40%, salīdzinot ar placebo (biežuma attiecība 0,60; 95% TI: 0,17, 2,10).

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

Nav pieejami klīniskie dati par bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

HES

Pētījumā 200622 bija iekļauti četri 12–17 gadus veci pusaudži. Viens pusaudzis 32 nedēļas saņēma 300 mg mepolizumaba devas, bet trīs pusaudži saņēma placebo. Vienam pētījumā 200622 ar mepolizumabu ārstētajam pusaudzim nebija HES paasinājumu. Visi četri pētījumu 200622 pabeigušie pusaudži turpināja piedalīties 20 nedēļas ilgajā pētījuma pagarinājumā 205203, kura laikā vienam no četriem pusaudžiem bija HES paasinājums.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar astmu un HRSarDP mepolizumaba farmakokinētika devu diapazonā no 12,5 mg līdz 250 mg bija aptuveni proporcionāla devai. Subkutāni ievadītu 300 mg mepolizumaba devu sistēmiskās iedarbības intensitāte ir aptuveni trīsreiz lielāka par 100 mg mepolizumaba devu sistēmiskās iedarbības intensitāti. Pēc vienas 100 mg devas subkutānas ievadīšanas veselīem cilvēkiem mepolizumaba kopējā iedarbība bija līdzīga neatkarīgi no zāļu formas.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas veselām pētāmām personām vai astmas slimniekiem mepolizumabs uzsūcās lēni, un laika līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) mediāna bija 4 – 8 dienas.

Pēc vienreizējas subkutānas ievadīšanas vēderā, augšstilbā vai rokā veselām pētāmām personām mepolizumaba absolūtā biopieejamība bija attiecīgi 64%, 71% un 75%. Astmas slimniekiem rokā subkutāni ievadīta mepolizumaba absolūtā biopieejamība bija 74 – 80%. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas reizi četrās nedēļās līdzsvara koncentrācijā uzkrāšanās apjoms ir aptuveni divas reizes lielāks.

Izkliede

Pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas astmas pacientiem mepolizumaba vidējais izklijes tilpums ir no 55 līdz 85 ml/kg.

Biotransformācija

Mepolizumabs ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas, ko sadala organismā plaši izkliedēti, nevis tikai aknu audos izvietoti proteolītiskie enzīmi.

Eliminācija

Pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas astmas pacientiem vidējais sistēmiskais klīrenss (CL) bija robežās no 1,9 līdz 3,3 ml/dienā/kg, vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 20 dienas. Pēc mepolizumaba subkutānas ievadīšanas vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija no 16 līdz 22 dienām. Populācijas farmakokinētikas analīzē aprēķinātais mepolizumaba sistēmiskais klīrenss bija 3,1 ml/dienā/kg.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Dati par farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) visos klīniskajos pētījumos ir ierobežoti (N=90). Taču, veicot populācijas farmakokinētikas analīzi, nebija norāžu par vecuma ietekmi uz mepolizumaba farmakokinētiku vecuma diapazonā no 12 līdz 82 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz mepolizumaba farmakokinētiku nav veikti. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, pacientiem ar kreatinīna klīrensu 50 – 80 ml/min deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min ir ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

Formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz mepolizumaba farmakokinētiku nav veikti. Tā kā mepolizumabu sadala plaši izkliedēti proteolītiskie enzīmi, kas atrodas ne tikai aknu audos, maz ticams, ka aknu darbības pārmaiņas ietekmēs mepolizumaba elimināciju.

Pediātriskā populācija

Smaga eozinofila astma un HES

Dati par farmakokinētiku pediātriskajā populācijā ir ierobežoti (59 pacienti ar eozinofilu ezofagītu, 55 pacienti ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu un viens pacients ar HES). Intravenozi ievadīta mepolizumaba farmakokinētiku vērtēja, analizējot populācijas farmakokinētiku pediātriskā pētījumā, kas veikts 2 – 17 gadus veciem pacientiem ar eozinofilu ezofagītu. Farmakokinētika bērniem bija lielā mērā paredzama, ņemot vērā par pieaugušajiem iegūtos datus, atbilstoši ķermeņa masai. Mepolizumaba farmakokinētika 3. fāzes pētījumos iekļautiem pusaudžiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu vai HES bija tāda pati kā pieaugušajiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā farmakokinētika pēc šo zāļu subkutānas ievadīšanas 6 līdz 11 gadus veciem pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu tika pētīta 12 nedēļas ilgā atklātā pētījumā bez kontroles grupas. ņemot vērā ķermeņa masu un biopieejamību, pediātriskā farmakokinētika lielā mērā līdzinājās farmakokinētikai pieaugušo un pusaudžu organismā. Absolūtā biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas šķiet pilnīga, salīdzinot ar pieaugušajiem un pusaudžiem novēroto 76% absolūto biopieejamību. Ekspozīcija pēc 40 mg devas subkutānas ievadīšanas (ja ķermeņa masa bija < 40 kg) vai 100 mg devas subkutānas ievadīšanas (ja ķermeņa masa bija ≥ 40 kg) bija attiecīgi 1,32 un 1,97 reizes lielāka par to, kāda novērota pieaugušajiem, kuriem lieto 100 mg devu.

Izpēte par 40 mg devas subkutānu ievadīšanu reizi 4 nedēļās bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar lielu ķermeņa masas diapazonu no 15 līdz 70 kg, izmantojot FK modelēšanu un simulācijas, ļauj prognozēt, ka kopējā zāļu iedarbība, izmantojot šādu lietošanas shēmu, varētu saglabāties vidēji 38% robežās no tās, kādu

novēro, lietojot 100 mg devu pieaugušajiem. Šādu zāļu lietošanas shēmu uzskata par pieņemamu, ņemot vērā mepolizumaba augsto terapeitiskā indeksa vērtību.

EGPA

Mepolizumaba farmakokinētika 6–17 gadus veciem bērniem ar EGPA ir prognozēta, izmantojot modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz farmakokinētiku citu eozinofilu slimību gadījumos, un ir paredzams, ka tā ir līdzīga tai, kas novērota bērniem ar smagu eozinofilu astmu. Paredzams, ka 6–11 gadus veciem bērniem ar ķermeņa masu 15–70 kg ieteicamo devu iedarbības intensitāte būs aptuveni 26% no tās, kas pieaugušajiem novērota pēc 300 mg devu lietošanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tā kā mepolizumabs ir monoklonāla antivielā, genotoksitātes vai kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Toksikoloģiskie un/vai farmakoloģiskie dati dzīvniekiem

Neklīniskie dati, kas iegūti farmakoloģiskā drošuma standartpētījumos vai atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pērtiķiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam. Intravenoza un subkutāna ievadīšana pērtiķiem bija saistīta ar perifēro un plaušās esošo eozinofilu leukocītu skaita samazināšanos bez toksikoloģiskām atradēm.

Uzskata, ka eozinofilie leukocīti ir saistīti ar imūnās sistēmas atbildes reakcijām uz dažām parazitiskām infekcijām. Pētījumi, kas veikti ar IL-5 antivielām ārstētām pelēm vai pelēm, kurām ir ģenētisks IL-5 vai eozinofilu leukocītu deficīts, nekonstatēja pavājinātu spēju tikt galā ar parazitiskām infekcijām. Šo atražu nozīme cilvēkam nav zināma.

Fertilitāte

Fertilitātes un vispārējās reproduktīvās toksicitātes pētījumā, kas veikts pelēm, izmantojot analogas antivielas, kas pelēm nomāc IL-5, fertilitātes traucējumus nenovēroja. Šis pētījums neietvēra metiena novērtēšanu vai pēcnācēju funkcionālu novērtēšanu.

Grūtniecība

Pērtiķiem mepolizumabs neietekmēja grūsnību vai embrija/augļa un postnatālo attīstību (tai skaitā imūno funkciju) pēcnācējiem. Izmeklējumus iekšējo orgānu vai skeleta anomāliju konstatēšanai neveica. Makaka sugas mērķaķiem iegūtie dati liecina, ka mepolizumabs šķērso placentu. Mepolizumaba koncentrācija vairākus mēnešus pēc dzemdībām zīdāmiem mazuļiem bija aptuveni 1,2 – 2,4 reizes augstāka nekā mātītēm un tā neietekmēja zīdāmo mazuļu imūno sistēmu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts
Citronskābes monohidrāts
Polisorbāts 80
Dinātrija edetāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja nepieciešams, pildspalvveida pilnšļirci un pilnšļirci(-es) var izņemt no ledusskapja un neatvērtā kastītē līdz 7 dienām uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C), sargājot no gaismas. Ja zāles ir bijušas ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām, tās jāizmet.

Pildspalvveida pilnšļirce vai pilnšļirce(-es) jāizlieto 8 stundu laikā pēc iepakojuma atvēršanas. Ja zāles netiek ievadītas 8 stundu laikā, tās jāizmet.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

1 ml šķīduma 1. klases stikla šļircē ar fiksētu adatu (nerūsējošais tērauds) pildspalvveida pilnšļircē.

Iepakojuma lielumi:

1 pildspalvveida pilnšļirce

Vairāku kastīšu iepakojums ar 3 pildspalvveida pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 1)

Vairāku kastīšu iepakojums ar 9 pildspalvveida pilnšļircēm (9 iepakojumi pa 1)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīduma 1. klases stikla šļircē ar fiksētu adatu (nerūsējošais tērauds) un pasīvo adatas drošības uzgali.

Iepakojumu lielumi:

1 pilnšļirce

Vairāku kastīšu iepakojums ar 3 pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 1)

Vairāku kastīšu iepakojums ar 9 pilnšļircēm (9 iepakojumi pa 1)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,4 ml šķīduma 1 ml 1. klases stikla šļircē ar fiksētu adatu (nerūsējošais tērauds) un pasīvo adatas drošības uzgali.

Iepakojumu lielumi:

1 pilnšļirce

Vairāku kastīšu iepakojumi ar 3 pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 1)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Šķīdumam jābūt dzidram līdz opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam vai gaiši brūnam. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas, to nedrīkst lietot.

Pēc pildspalvveida pilnšļirces vai pilnšļirces(-ču) izņemšanas no ledusskapja jāļauj pildspalvveida pilnšļircei vai pilnšļircei(-ēm) pirms Nucala injekcijas sasilt līdz istabas temperatūrai vismaz 30 minūtes.

Visaptveroši norādījumi par Nucala subkutānu ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci vai pilnšļirci(-ēm) ir lietošanas instrukcijas beigās.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/15/1043/003 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pildspalvveida pilnšļirces (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) pildspalvveida pilnšļirces (vairāku kastīšu iepakojums)

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/15/1043/005 1 pilnšļirce
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) pilnšļirces (vairāku kastīšu iepakojums) EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) pilnšļirces (vairāku kastīšu iepakojums)

Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/15/1043/009 1 pilnšļirce
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) pilnšļirces (vairāku kastīšu iepakojums)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 2. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 10. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg mepolizumaba (*mepolizumab*). Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur 100 mg mepolizumaba.

Mepolizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielā, ko ražo Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Liofilizēts balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Smaga eozinofila astma

Nucala ir indicēta kā papildlīdzeklis smagas, grūti ārstējamās eozinofilas astmas terapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 6 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hronisks rinosinusīts ar deguna polipiem (HRSarDP)

Nucala kopā ar intranazālajiem kortikosteroīdiem ir indicēta kā papildlīdzeklis tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir HRSarDP un kuriem ārstēšana ar sistēmiskajiem kortikosteroīdiem un/vai operācija nenodrošina pietiekamu slimības kontroli.

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

Nucala ir indicēta kā papildlīdzeklis pacientiem no sešu gadu vecuma, ārstējot periodiski recidivējošu vai refraktāru eozinofilu granulomatozi ar poliangiītu (EGPA).

Hipereozinofilijas sindroms (HES)

Nucala ir indicēta kā palīg līdzeklis, ārstējot pieaugušus pacientus, kuriem ir nepietiekami kontrolēts hipereozinofilijas sindroms bez identificējama nehematoloģiska sekundārā iemesla (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Nucala drīkst parakstīt ārsti ar pieredzi smagas, grūti ārstējamās eozinofilas astmas, HRSarDP, EGPA vai HES diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Smaga eozinofila astma

Pieaugušie un pusaudži vecumā no 12 gadiem

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 100 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 40 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Nucala ir paredzēta ilgstošai ārstēšanai. Terapijas turpināšanas nepieciešamība jāapsver vismaz reizi gadā, pamatojoties uz ārsta novērtēto pacientu slimības smaguma pakāpi un paasinājumu kontroles līmeni.

HRSarDP

Pieaugušie

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 100 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Nucala ir paredzēta ilgstošai ārstēšanai. Attiecībā uz pacientiem, kuriem pēc 24 nedēļas ilgas HRSarDP ārstēšanas nav novērota atbildes reakcija, jāapsver nepieciešamība lietot citas zāles. Dažiem pacientiem, kam ārstēšanas sākumā ir bijusi daļēja atbildes reakcija, stāvoklis vēlāk var uzlaboties, ja ārstēšana tiek turpināta ilgāk par 24 nedēļām.

EGPA

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 300 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Mepolizumaba devas un lietošanu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar EGPA pamato modelēšanas un simulācijas dati (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 200 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu < 40 kg

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 100 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Nucala paredzēta ilgstošai ārstēšanai. Terapijas turpināšanas nepieciešamība jāpārskata vismaz reizi gadā, pamatojoties uz ārsta novērtēto pacienta slimības smaguma pakāpi un simptomu kontroles uzlabošanos. Pacienti, kuriem attīstās dzīvībai bīstamas EGPA izpausmes, arī jāvērtē attiecībā uz terapijas turpināšanas nepieciešamību, jo Nucala lietošana šajā populācijā nav pētīta.

HES

Pieaugušie

Mepolizumaba ieteicamā deva ir 300 mg, ievadot subkutāni vienreiz četrās nedēļās.

Nucala ir paredzēts ilgstošai ārstēšanai. Terapijas turpināšanas nepieciešamība jāpārskata vismaz reizi gadā, pamatojoties uz ārsta novērtēto pacientu slimības smaguma pakāpi un simptomu līmeņa kontroli.

Pacienti, kuriem attīstās dzīvībai bīstamas HES izpausmes, arī jāvērtē attiecībā uz terapijas turpināšanas nepieciešamību, jo Nucala lietošana šajā populācijā nav vērtēta.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Smaga eozinofila astma

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Mepolizumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Bērni vecumā no 6 līdz 17 gadiem

Mepolizumaba devas bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu ir noteiktas, pamatojoties uz ierobežotiem efektivitātes, farmakokinētikas un farmakodinamikas pētījumiem, ko papildina modelēšanas un simulāciju dati (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Bērni līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir HRSarDP

Lietošanas drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir HRSarDP, nav noteikta. Dati nav pieejami.

Bērni līdz 6 gadu vecumam, kuriem ir EGPA

Mepolizumaba lietošanas drošums un efektivitāte bērniem līdz sešu gadu vecumam nav noteikta. Dati nav pieejami.

Bērni līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir HES

Mepolizumaba drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Nucala ir paredzēta vienīgi subkutānām injekcijām, un šīs zāles ir jāievada veselības aprūpes speciālistam. Tās var injicēt augšdelmā, augšstilbā vai vēderā. Ja nepieciešama vairāk nekā viena injekcija, vēlams injekcijas veikt vismaz 5 cm attālumā citu no citas.

Pulveris jāizšķīdina pirms ievadīšanas, un pagatavotais šķīdums jāievada nekavējoties. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Katrs mepolizumaba flakons jālieto vienam pacientam, un viss atlikušais flakona saturs jālikvidē.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, saprotami jāpieraksta ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Astmas paasinājumi

Mepolizumabu nedrīkst lietot akūtu astmas paasinājumu ārstēšanai.

Ārstēšanas laikā var rasties ar astmu saistīti nevēlami simptomi vai paasinājumi. Pacienti jānorāda, ka tad, ja pēc ārstēšanas uzsākšanas astma vēl aizvien netiek kontrolēta vai tās gaita pasliktinās, viņiem jāmeklē medicīniska palīdzība.

Kortikosteroīdi

Strauji pārtraukt kortikosteroīdu lietošanu pēc mepolizumaba terapijas uzsākšanas nav ieteicams. Ja nepieciešams, kortikosteroīdu devas jāsamazina pakāpeniski un ārsta uzraudzībā.

Paaugstināta jutība un ar ievadīšanu saistītas reakcijas

Pēc mepolizumaba ievadīšanas ir bijušas akūtas un vēlīnas sistēmiskas reakcijas, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilakse, nātrene, angioedēma, izsitumi, bronhu spazmas, hipotensija). Šīs reakcijas parasti rodas dažu stundu laikā pēc zāļu ievadīšanas, bet dažos gadījumos tās sākas vēlīni (t.i., parasti vairāku dienu laikā). Šīs reakcijas pirmo reizi var rasties pēc ilgstošas ārstēšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā jāsāk adekvāta ārstēšana atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Parazītu invāzijas

Eozinofilie leikocīti var būt iesaistīti imunoloģiskā atbildes reakcijā uz dažām tārpu invāzijām. Pacienti ar esošām tārpu invāzijām pirms terapijas uzsākšanas jāveic ārstēšana. Ja pacienti inficējas mepolizumaba terapijas laikā un viņiem nav vērojama atbildes reakcija uz prettārpu terapiju, jāapsver īslaicīga terapijas pārtraukšana.

Orgāniem vai dzīvībai bīstama EGPA

Nucala lietošana pacientiem ar orgāniem vai dzīvībai bīstamām EGPA izpausmēm nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzīvībai bīstams HES

Nucala lietošana pacientiem ar dzīvībai bīstamām HES izpausmēm nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Citohroma P450 enzīmi, izplūdes sūkņi un olbaltumvielu saistīšanas mehānismi mepolizumaba klīrensā nav iesaistīti. Ir konstatēts, ka paaugstināts iekaisumu veicinošo citokīnu (piem., IL-6) līmenis, mijiedarbojoties ar tiem radniecīgajiem receptoriem uz hepatocītiem, var nomākt CYP450 enzīmu un zāļu transportētāju veidošanos, tomēr sistēmisko, iekaisumu veicinošo marķieru paaugstināšanās smagas, grūti ārstējamas eozinofilas astmas gadījumā ir minimāla, un nav pierādījumu par IL-5 alfa receptora ekspresiju uz hepatocītiem. Tādēļ tiek uzskatīts, ka mijiedarbības iespējamība ar mepolizumabu ir neliela.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par mepolizumaba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu).

Mepolizumabs pērtiķiem šķērso placentāro barjeru. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais kaitējums cilvēka auglim nav zināms.

Piesardzības nolūkos ieteicams izvairīties no Nucala lietošanas grūtniecības laikā. Nucala lietošanu grūtniecēm drīkst apsvērt vienīgi tad, ja paredzamais ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks auglim.

Barošana ar krūti

Informācijas par mepolizumaba izdalīšanos cilvēka pienā nav. Taču mepolizumabs izdalījās makaka sugas mērķaķu pienā koncentrācijā, kas mazāka par 0,5% no plazmā konstatētās koncentrācijas.

Lēmums pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Nucala jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par fertilitāti cilvēkiem. Pētījumos dzīvniekiem nekonstatēja anti-IL5 terapijas nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nucala neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Smaga eozinofila astma

Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās pieaugušie un pusaudži, pētāmām personām ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (20%), reakcijas injekcijas vietā (8%) un muguras sāpes (6%).

HRSarDP

Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti, kuriem bija HRSarDP, ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (18%) un muguras sāpes (7%).

EGPA

Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti, kuriem bija EGPA, ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (32%), reakcijas injekcijas vietā (15%) un muguras sāpes (13%). Par sistēmiskām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām ziņoja 4% EGPA pacientu.

HES

Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti, kuriem bija HES, ārstēšanas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (13%), urīnceļu infekcijas (9%), reakcijas injekcijas vietā un muguras sāpes (pa 7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmāk tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas placebo kontrolētos smagas eozinofilas astmas pētījumos, pacientiem, kuri saņēma 100 mg mepolizumaba subkutāni (s.c.) (n=263), randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem, kuriem bija HRSarDP un kuri s.c. saņēma 100 mg mepolizumaba devas (n = 206), un pacientiem, kuriem bija EGPA un kuri s.c. saņēma 300 mg mepolizumaba devas (n = 68), dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 32 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem, kuriem bija HES un kuri s.c. saņēma 300 mg mepolizumaba devas (n = 54), un spontānos pēcreģistrācijas ziņojumos. Drošuma dati ir pieejami arī no atklātiem pētījumu pagarinājumiem par pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu (n=998), kuras ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 gadi (no 4 nedēļām līdz 4,5 gadiem). Mepolizumaba drošuma profils pacientiem ar HES (n = 102), kuri bija iekļauti 20 nedēļas ilgā atklātā pētījuma pagarinājumā, bija līdzīgs tam, kāds tika novērots ar placebo kontrolēta pivotāla pētījuma laikā.

Nevēlamo blakusparādību biežums definēts, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Dziļo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija Faringīts <i>Herpes zoster</i> **	Bieži Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas (sistēmiskas alerģiskas reakcijas)* Anafilakse**	Bieži Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizlikts deguns	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēdera augšdaļā	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ekzēma	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes Artralģija**	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ar ievadīšanu saistītas reakcijas (sistēmiskas nealerģiskas reakcijas)*** Vietējas reakcijas injekcijas vietā Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Bieži

* Sistēmisko reakciju, to vidū arī paaugstinātas jutības reakcijas, ziņotā kopējā sastopamība ir līdzīga kā placebo pētījumos par smagas eozinofilas astmas ārstēšanu. Ziņoto saistīto izpausmju piemērus un sākšanās laika aprakstu skat. 4.4. apakšpunktā.

** No spontānajiem pēcreģistrācijas ziņojumiem

*** Biežākās izpausmes, kas saistītas ar sistēmiskām nealerģiskām ievadīšanas izraisītām reakcijām un kas pacientiem novērotas pētījumos par smagas eozinofilas astmas ārstēšanu, bija izsitumi, pietvīkums un mialģija; par šīm izpausmēm ziņots reti un <1% pacientu, kuriem subkutāni ievadīti 100 mg mepolizumaba.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sistēmiskas reakcijas, arī paaugstinātas jutības reakcijas pacientiem ar HRSarDP

52 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā sistēmiskas alerģiskas (1. tipa paaugstinātas jutības) reakcijas ir novērotas diviem pacientiem (< 1%) grupā, kuri saņēma 100 mg mepolizumaba devas, bet nevienam pacientam placebo grupā. Citas sistēmiskas reakcijas netika novērotas nevienam 100 mg mepolizumaba saņēmušajam pacientam un vienam (<1%) placebo grupas pacientam.

Sistēmiskas reakcijas, arī paaugstinātas jutības reakcijas pacientiem ar EGPA

52 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā to pacientu procentuālā daļa, kuriem bija alerģiskas un nealerģiskas sistēmiskas reakcijas, bija 6% 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu grupā un 1% placebo grupā. Ziņots, ka sistēmiskas alerģiskas un paaugstinātas jutības reakcijas bija 4% 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu grupā un 1% placebo grupā. Ziņots, ka sistēmiskas nealerģiskas reakcijas (angioedēma) bija vienam (1%) pacientam 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu grupā un nevienam pacientam placebo grupā.

Sistēmiskas reakcijas, arī paaugstinātas jutības reakcijas pacientiem ar HES

32 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā citas sistēmiskas reakcijas (multifokāla ādas reakcija) bija vienam (2%) pacientam 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu grupā un nevienam pacientam placebo grupā.

Vietējas reakcijas injekcijas vietā

Smaga eozinofila astma

Placebo kontrolētos pētījumos vietēju injekcijas vietas reakciju sastopamība, lietojot 100 mg mepolizumaba subkutāni un placebo, bija attiecīgi 8% un 3%. Visi šie traucējumi bija nebūtiski, vieglas līdz vidējas intensitātes un vairumā gadījumu izzuda dažu dienu laikā. Vietējas reakcijas injekcijas vietā galvenokārt radās, uzsākot ārstēšanu, un pirmo trīs injekciju laikā. Veicot turpmākas injekcijas, ziņojumu skaits bija mazāks. Biežākās ziņotās šo traucējumu izpausmes bija sāpes, apsārtums, pietūkums, nieze un dedzināšanas sajūta.

HRSarDP

Ar placebo kontrolētā pētījumā lokālas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, eritēma vai nieze, radās 2% 100 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu salīdzinājumā ar <1% placebo saņēmušo pacientu.

EGPA

Ar placebo kontrolētā pētījumā lokālas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, eritēma vai tūska) radās 15% 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu salīdzinājumā ar 13% placebo saņēmušo pacientu.

HES

Ar placebo kontrolētā pētījumā lokālas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, dedzināšanas sajūta vai nieze) radās 7% 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu salīdzinājumā ar 4% placebo saņēmušo pacientu.

Pediatriskā populācija

Smaga eozinofila astma

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos, kuru ilgums bija no 24 līdz 52 nedēļām, bija iesaistīti 37 pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) (25 saņēma mepolizumabu intravenozi vai subkutāni). Atklātā pētījumā 36 pediatriski pacienti (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) 12 nedēļas mepolizumabu saņēma subkutāni. Pēc astoņas nedēļas ilga ārstēšanas pārtraukuma 30 no šiem pacientiem mepolizumabu turpināja saņemt vēl 52 nedēļas. Drošuma profils bija līdzīgs kā pieaugušajiem. Papildu nevēlamās blakusparādības netika konstatētas.

HES

Ar placebo kontrolētajā pētījumā 200622 bija iekļauti četri 12–17 gadus veci pusaudži. 32 nedēļas viens no šiem pusaudžiem saņēma 300 mg mepolizumaba devas, un trīs pusaudži saņēma placebo. Visi četri pusaudži turpināja piedalīties atklātajā pētījuma pagarinājumā 205203 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pētījumā pacientiem ar eozinofilisku slimību intravenozi ievadīja vienreizējas līdz 1500 mg devas, negūstot pierādījumus par devas atkarīgu toksicitāti.

Mepolizumaba pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāveic atbalstoša terapija un piemērota uzraudzība, ja nepieciešams.

Turpmāk terapija jāveic atbilstoši klīniskām indikācijām vai saskaņā ar valsts toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, citi sistēmiskie līdzekļi obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, ATK kods: R03DX09.

Darbības mehānisms

Mepolizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielā (IgG1, kappa) ar lielu afinitāti un augstu specifiskumu pret cilvēka interleikīnu-5 (IL-5). IL-5 ir nozīmīgs citokīns, kas ietekmē eozinofilo leukocītu augšanu un diferenciāciju, piesaisti, aktivizāciju un dzīvildzi. Mepolizumaba nanomolārās koncentrācijas nomāc IL-5 bioloģisko aktivitāti, bloķējot IL-5 saistīšanos ar uz eozinofilo šūnu virsmas izvietotā IL-5 receptora kompleksa alfa ķēdi, tādējādi nomācot IL-5 signālceļu un mazinot eozinofilo leukocītu veidošanos un dzīvildzi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Smaga eozinofila astma

Pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu (pieaugušajiem/pusaudžiem) ievadot 100 mg devu subkutāni reizi četrās nedēļās 32 nedēļas, eozinofilo leukocītu skaits asinīs samazinājās no 290 šūnām/ μ l (ģeometriskais vidējais skaits terapijas sākumā) līdz 40 šūnām/ μ l 32. nedēļā (n=182), t.i., par 84%, salīdzinot ar placebo.

Pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu (n=998), kuras ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 gadi (no 4 nedēļām līdz 4,5 gadiem), asinīs esošo eozinofilo skaita samazināšanās pakāpe saglabājās arī atklāto pētījumu pagarinājumu laikā.

Bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu, kuriem mepolizumabs tika ievadīts subkutāni reizi 4 nedēļās 52 nedēļas, eozinofilo leukocītu skaita ģeometriskā vidējā vērtība laikā no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai samazinājās no 306 (n=16) līdz 48 (n=15) šūnām/ μ l asiņu pēc 40 mg devas lietošanas (ja ķermeņa masa bija < 40 kg) un no 331 līdz 44 šūnām/ μ l asiņu (n=10) pēc 100 mg devas lietošanas (ja ķermeņa masa bija $\geq$ 40 kg), kas atbilst samazinājumam attiecīgi par 85% un 87% salīdzinājumā ar pētījuma sākumu.

Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem lielākais samazinājums tika novērots 4 ārstēšanas nedēļu laikā.

HRSarDP

Pacientiem ar HRSarDP pēc 100 mg mepolizumaba devu lietošanas subkutāni ik pēc četrām nedēļām 52 nedēļas sākotnējais ģeometriski vidējais eozinofilo leukocītu skaits 390 šūnu/ μ l (n = 206) līdz 52. nedēļai bija samazinājies līdz 60 šūnām/ μ l (n = 126), un tas salīdzinājumā ar placebo atbilst ģeometriski vidējā eozinofilo leukocītu skaita samazinājumam par 83%. Šāda samazināšanās tika novērota četru ārstēšanas nedēļu laikā un saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā terapijas periodā.

EGPA

Pacientiem ar EGPA pēc 300 mg devu subkutānas ievadīšanas ik pēc četrām nedēļām 52 nedēļas sākotnējais ģeometriski vidējais eozinofilo leukocītu skaits asinīs 177 šūnas/ μ l (n = 68) līdz 52. nedēļai bija samazinājies līdz 38 šūnām/ μ l (n = 64). Salīdzinājumā ar placebo lietošanu ģeometriski vidējais skaits samazinājās par 83%, un šāds samazinājums bija novērojams četru terapijas nedēļu laikā.

HES

32 nedēļas pieaugušajiem un pusaudžiem, kam bija HES, lietojot 300 mg mepolizumaba devas subkutāni ik pēc 4 nedēļām, eozinofilo leukocītu skaita samazināšanās asinīs tika novērota divu nedēļu laikā. Sākotnējais ģeometriski vidējais eozinofilo leukocītu skaits asinīs 1460 šūnas/ μ l ($n = 54$) līdz 32. nedēļai bija samazinājies līdz 70 šūnām/ μ l ($n = 48$), un tas salīdzinājumā ar placebo atbilst ģeometriski vidējā eozinofilo leukocītu skaita samazinājumam par 92%. Pacientiem, kuriem mepolizumaba terapija tika turpināta pētījuma atklātajā pagarinājumā, šāda eozinofilo leukocītu skaita samazināšanās pakāpe saglabājās nākamajās 20 nedēļās.

Imunogenitāte

Smaga eozinofila astma, HRSarDP, EGPA un HES

Tā kā olbaltumvielu un peptīdu terapeitiskiem līdzekļiem var būt imunogēniskas īpašības, pēc ārstēšanas pacientiem var izveidoties antivielas pret mepolizumabu. Placebo kontrolētos pētījumos 15 no 260 (6%) pieaugušajiem un pusaudžiem ar smagu eozinofilu astmu, kuri ārstēti ar subkutāni ievadītu 100 mg devu, 6/196 (3%) pieaugušajiem ar HRSarDP, kuri ārstēti ar 100 mg devu, 1/68 (< 2%) pieaugušiem pacientiem ar EGPA, kuri ārstēti ar 300 mg devu un 1/53 (< 2%) pieaugušajiem un pusaudžiem ar HES, kuri tika ārstēti ar 300 mg subkutāni ievadītām mepolizumaba devām, pēc vismaz vienas mepolizumaba devas ievadīšanas bija konstatējamas antivielas pret mepolizumabu.

Atklāto pētījumu pagarinājumu laikā mepolizumaba imunogenitātes profils personām ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu ($n=998$), kuras ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 gadi (no 4 nedēļām līdz 4,5 gadiem) vai pacientiem ar HES ($n = 102$), kuri tika ārstēti 20 nedēļas, bija līdzīgs tam, kāds novērots ar placebo kontrolētos pētījumos.

Bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu pēc vismaz vienas 40 mg mepolizumaba devas subkutānas ievadīšanas (ja ķermeņa masa bija < 40 kg) vai 100 mg mepolizumaba devas subkutānas ievadīšanas (ja ķermeņa masa bija $\geq$ 40 kg), 2/35 (6%) pētījuma īsajā sākumfāzē bija konstatējamas anti-mepolizumaba antivielas. Pētījuma ilgtermiņa fāzē anti-mepolizumaba antivielas netika atklātas nevienam bērnam.

Neitralizējošas antivielas konstatēja pacientam ar smagu eozinofilu astmu un nevienam pacientam ar HRSarDP, EGPA un HES. Lielākajai daļai pacientu antivielas pret mepolizumabu neradīja būtisku ietekmi uz mepolizumaba farmakokinētiku un farmakodinamiku, un nebija pierādījumu par korelāciju starp antivielu titriem un eozinofilo leukocītu skaita pārmaiņām asinīs.

Klīniskā efektivitāte

Smaga eozinofila astma

Mepolizumaba efektivitāti, ārstējot mērķa grupas pacientus ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu, vērtēja trīs randomizētos, dubultmaskētos, 24 – 52 nedēļas ilgos paralēlu grupu klīniskos pētījumos 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Šie pacienti vai nu nerasniedza astmas kontroli (vismaz divi smagi paasinājumi iepriekšējā gadā), lietojot pašreizējo standartterapiju, kas ietvēra vismaz inhalējamo kortikosteroīdu (IKS) lielas devas un kādu(s) citu(s) balstterapijas līdzekli (līdzekļus), vai bija atkarīgi no sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Citi balstterapijas līdzekļi bija ilgstošas darbības β_2 – adrenerģiskie agonisti (*long-acting β_2 -adrenergic agonists* - (LABA)), leikotriēnus modificējoši līdzekļi, ilgstošas darbības muskarīna antagonisti (*long-acting muscarinic antagonists* (LAMA)), teofilīns un perorālie kortikosteroīdi (PKS).

Divos paasinājumu pētījumos MEA112997 un MEA115588 bija iekļauti kopumā 1192 pacienti, 60% sieviešu, vidējais vecums 49 gadi (diapazonā no 12 līdz 82 gadiem). PKS balstterapiju saņemošo pacientu īpatsvars bija attiecīgi 31% un 24%. Pacientiem anamnēzē bija jābūt vismaz diviem smagiem astmas paasinājumiem pēdējo 12 mēnešu laikā, kas bija jāārstē ar sistēmiskiem vai perorāliem kortikosteroīdiem, kā arī pavājinātai plaušu darbībai pētījuma sākumā (FEV_1 pirms bronhodilatatora lietošanas <80%

pieaugušajiem un <90% pusaudžiem). Vidējais paasinājumu skaits iepriekšējā gadā bija 3,6, un vidējais paredzamais FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas bija 60%. Šo pētījumu laikā pacienti turpināja lietot līdz tam lietotos astmas ārstēšanas līdzekļus.

Perorālo kortikosteroīdu lietošanas samazināšanas pētījumā MEA115575 bija iekļauti kopumā 135 pacienti (55% bija sievietes, vidējais vecums 50 gadu), kurus katru dienu ārstēja ar PKS (5 – 35 mg dienā) un lielām IKS devām kopā ar papildu balstterapijas līdzekļiem.

Dažādu devu efektivitātes pētījums MEA112997 (DREAM)

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā paralēlu grupu daudzcentru pētījumā MEA112997, kurā piedalījās 616 pacienti ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu, intravenozi lietots mepolizumabs devās pa 75 mg, 250 mg vai 750 mg, salīdzinot ar placebo, būtiski samazināja klīniski nozīmīgus astmas paasinājumus (definēti kā astmas pastiprināšanās, kad terapijā jālieto perorāli/sistēmiski kortikosteroīdi un/vai nepieciešama hospitalizācija un/vai neatliekama palīdzība) (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Klīniski nozīmīgu paasinājumu biežums 52. nedēļā ārstēt paredzēto pacientu (ITT) populācijā

	Mepolizumabs intravenozi			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Paasinājumu rādītājs gadā	1,24	1,46	1,15	2,40
Samazinājums (%)	48%	39%	52%	
Biežuma attiecība (95% TI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p vērtība	<0,001	<0,001	<0,001	-

Paasinājumu mazināšanas pētījums MEA115588 (MENSA)

MEA115588 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu daudzcentru pētījums, kurā vērtēja mepolizumaba kā papildterapijas efektivitāti un drošumu 576 pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu, kad eozinofilo leukocītu skaits perifērās asinīs, uzsākot terapiju, ir 150 šūnu/μl vai vairāk, vai eozinofilo leukocītu skaits asinīs pēdējo 12 mēnešu laikā ir bijis 300 šūnu/μl vai vairāk.

Pacienti saņēma 100 mg mepolizumaba subkutāni, 75 mg mepolizumaba intravenozi vai placebo terapiju reizi četrās nedēļās 32 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija klīniski nozīmīgu astmas paasinājumu biežums, un samazinājums abās mepolizumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīgs (p<0,001). 2. tabulā iekļauti pētījuma primārā mērķa kritērija un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti pacientiem, kuri ārstēti ar subkutāni ievadītu mepolizumabu vai placebo.

2. tabula. Primārā un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti 32. nedēļā ārstēt paredzēto pacientu populācijā (MEA115588)

	Mepolizumabs (100 mg s.c.) N=194	Placebo N=191
Primārais mērķa kritērijs		
Klīniski nozīmīgu paasinājumu biežums		
Paasinājumu rādītājs gadā	0,83	1,74
Samazinājums (%)	53%	-
Biežuma attiecība (95% TI)	0,47 (0,35; 0,64)	
p vērtība	<0,001	

Sekundārie mērķa kritēriji		
Paasinājumu, kad nepieciešama hospitalizācija/neatliekama palīdzība, biežums		
Paasinājumu rādītājs gadā	0,08	0,20
Samazinājums (%)	61%	—
Biežuma attiecība (95% TI)	0,39 (0,18; 0,83)	
p vērtība	0,015	
Paasinājumu, kad nepieciešama hospitalizācija, biežums		
Paasinājumu rādītājs gadā	0,03	0,10
Samazinājums (%)	69%	—
Biežuma attiecība (95% TI)	0,31 (0,11; 0,91)	
p vērtība	0,034	
FEV ₁ (ml) pirms bronhodilatatora lietošanas 32. nedēļā		
Sākotnēji (SN)	1730 (659)	1860 (631)
Vidējā pārmaiņa no sākotnējā līmeņa (SK)	183 (31)	86 (31)
Atšķirība (mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo)	98	
95% TI	(11, 184)	
p vērtība	0,028	
Sv. Džordža respiratorā anketa (SGRQ) 32. nedēļā		
Sākotnēji (SN)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Vidējā pārmaiņa no sākotnējā līmeņa (SK)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Atšķirība (mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo)	-7,0	
95% TI	(-10,2; -3,8)	
p vērtība	<0,001	

Paasinājumu rādītāju samazinājums atkarībā no sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs

3. tabulā apkopoti divu paasinājumu pētījumu (MEA112997 un MEA115588) kombinētās analīzes rezultāti atkarībā no sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs. Paasinājumu rādītāji placebo grupā pieauga, palielinoties sākotnējam eozinofilo leukocītu skaitam asinīs. Rādītāju samazinājums mepolizumaba grupā bija lielāks pacientiem ar lielāku sākotnējo eozinofilo leukocītu skaitu asinīs.

3. tabula. Klīniski nozīmīgu paasinājumu rādītāju kombinētās analīzes rezultāti atkarībā no sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu

	Mepolizumabs 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 šūnas/μl		
n	123	66
Paasinājumu rādītājs gadā	1,16	1,73
Mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo		
Biežuma attiecība (95% TI)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 līdz <300 šūnas/μL		
n	139	86
Paasinājumu rādītājs gadā	1,01	1,41
Mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo		
Biežuma attiecība (95% TI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 līdz <500 šūnas/μl		
n	109	76
Paasinājumu rādītājs gadā	1,02	1,64
Mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo		
Biežuma attiecība (95% TI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥500 šūnas/μl		
n	162	116
Paasinājumu rādītājs gadā	0,67	2,49
Mepolizumabs salīdzinājumā ar placebo		
Rādītāju attiecība (95% TI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Perorālo kortikosteroīdu patēriņa samazināšanas pētījums MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 vērtēja subkutāni ievadītu 100 mg mepolizumaba ietekmi uz perorālo kortikosteroīdu (PKS) balstterapijas nepieciešamības samazināšanos, saglabājot astmas kontroli, pētāmām personām ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu. Pacientiem eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija $\geq 150/\mu\text{l}$ sākotnēji vai $\geq 300/\mu\text{l}$ 12 mēnešus pirms atlases. Pacientiem terapijas periodā ievadīja mepolizumabu vai placebo reizi četrās nedēļās. Pacienti pētījuma laikā turpināja lietot līdzšinējās zāles astmas ārstēšanai, izņemot PKS devu, ko PKS mazināšanas fāzē (4. – 20. nedēļā) samazināja reizi četrās nedēļās, kamēr vien saglabājās astmas kontrole.

Kopumā bija iesaistīti 135 pacienti: vidējais vecums bija 50 gadu, 55% bija sievietes, un 48% bija lietojuši perorālo steroīdu terapiju vismaz piecus gadus. Vidējā sākotnējā prednizonam ekvivalentā deva bija aptuveni 13 mg dienā.

Primārais mērķa kritērijs bija PKS dienas devas procentuālais samazinājums (20. – 24. nedēļā) pēc definētām devas samazināšanas kategorijām, saglabājot astmas kontroli (skatīt 4. tabulu). Iepriekš noteiktās procentuālā samazinājuma kategorijas bija no 90 – 100% samazinājuma līdz prednizona devas nesamazināšanai kopš optimizācijas fāzes beigām. Salīdzinājums starp mepolizumabu un placebo bija statistiski ticams ($p=0,008$).

4. tabula. Primārā un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti MEA115575 pētījumā

	ITT populācija	
	Mepolizumabs 100 mg subkutāni N=69	Placebo N=66
Primārais mērķa kritērijs		
PKS procentuālais samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (20. – 24. nedēļa)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
PKS samazinājuma nav/astma netiek kontrolēta/terapijas pārtraukšana	25 (36%)	37 (56%)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p vērtība	0,008	
Sekundārie mērķa kritēriji (20. – 24. nedēļa)		
PKS dienas devas samazinājums līdz 0 mg dienā	10 (14%)	5 (8%)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p vērtība	0,414	
PKS dienas devas samazinājums līdz ≤5 mg dienā	37 (54%)	21 (32%)
Krusteniskā attiecība (95% TI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p vērtība	0,025	
PKS dienas devas samazinājuma mediāna (%), salīdzinot ar sākotnējo līmeni (95% TI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Atšķirības mediāna (95% TI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p vērtība	0,007	

Smagas, grūti ārstējamas eozinofilas astmas ārstēšanas atklāto pētījumu MEA115666 (COLOMBA), MEA115661 (COSMOS) un 201312 (COSMEX) pagarinājumi

Mepolizumaba ilgtermiņa efektivitātes profils pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu (n=998), kuras ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 gadi (no 4 nedēļām līdz 4,5 gadiem), atklāto pētījumu MEA115666, MEA115661 un 201312 pagarinājuma periodos kopumā bija līdzīgs tam, kāds novērots trijos ar placebo kontrolētajos pētījumos.

Hronisks rinosinusīts ar deguna polipiem (HRSarDP)

Pētījums 205687 (SYNAPSE) bija 52 nedēļas ilgs randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kura laikā tika vērtēti 407 vismaz 18 gadus veci pacienti, kuriem bija HRSarDP. Pētījumā iekļautajiem pacientiem deguna aizlikuma simptomu novērtējumam pēc VAS (vizuālās analogās skalas) bija jābūt > 5 no maksimālajiem 10 vērtējumpunktiem, kopējam novērtējumam pēc VAS bija jābūt > 7 no maksimālajiem 10 vērtējumpunktiem un endoskopiski noteiktajam bilaterālajam deguna polipu (DP) novērtējumam ≥ 5 no maksimālajiem 8 vērtējumpunktiem (minimālajam novērtējumam 2 vērtējumpunkti katrā deguna dobūmā). Pacientu iepriekšējo 10 gadu anamnēzē bija jābūt arī vismaz vienai deguna polipu operācijai.

Galvenie sākotnējie rādītāji bija kopējais DP endoskopiskais novērtējums (SN) 5,5 (1,29), pēc VAS noteiktais deguna aizlikums (SN) 9,0 (0,83), kopējais pēc VAS iegūtais simptomu novērtējums (SN) 9,1 (0,74), ožas sajūtas zuduma vidējais novērtējums pēc VAS (SN) 9,7 (0,72) un deguna un blakusdobumu slimības ārstēšanas vērtēšanas testa (*Sino-Nasal Outcome Test*, SNOT-22) vidējais rādītājs (SN) 64,1 (18,32). Ģeometriski vidējais eozinofilo leukocītu skaits bija 390 šūnas/ μ l (95% TI: 360–420). Turklāt 27% pacientu bija acetilsalicilskābes lietošanas paasināta elpceļu slimība (*aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD), un 48% pacientu pēdējos 12 mēnešos bija saņēmuši vismaz vienu PKS kursu HRSarDP ārstēšanai.

Pacienti papildus fona terapijai ar intranazālajiem kortikosteroīdiem ik pēc četrām nedēļām subkutāni saņēma 100 mg mepolizumaba devas vai placebo.

Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija sākotnējā kopējā endoskopiskā DP novērtējuma pārmaiņas līdz 52. nedēļai un sākotnējā pēc VAS noteiktā deguna vidējā aizlikuma pārmaiņas 49.–52. nedēļā. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajai DP operācijai līdz 52. nedēļai (operācija bija definēta kā jebkāda ar instrumentu izmantošanu saistīta procedūra deguna dobumā, lai izgrieztu un izņemtu audus, piemēram, polipektomija). Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem mepolizumabu saņēmušajiem pacientiem 52. nedēļā bija būtiski vairāk izteikti uzlabojies kopējais endoskopiskais DP novērtējums (samazinājies to raksturojošo vērtējumpunktu skaits) un 49.–52. nedēļā pēc VAS noteiktais deguna aizlikuma novērtējums, turklāt visas sekundāro mērķa kritēriju vērtības statistiski nozīmīgi liecināja par labu mepolizumabam (skatīt 5. tabulu un 1. attēlu).

5. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju vērtību apkopojums ārstētajā populācijā

	Placebo (N = 201)	Mepolizumabs 100 mg s.c. (N = 206)
Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji		
Kopējais endoskopiskais novērtējums 52. nedēļā^a		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	0,0	-1,0 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Uzlabošanās par ≥ 1 vērtējumpunktu, n (%)	57 (28)	104 (50)
Uzlabošanās par ≥ 2 vērtējumpunktiem, n (%)	26 (13)	74 (36)
Deguna aizlikuma novērtējums pēc VAS 49.–52. nedēļā^a		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	-0,82	-4,41 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Uzlabošanās par > 1 vērtējumpunktu, n (%)	100 (50)	146 (71)
Uzlabošanās par ≥ 3 vērtējumpunktiem, n (%)	73 (36)	(60)
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs		
Laiks līdz pirmajai deguna polipu operācijai		
Dalībnieki, kam izdarītas operācijas	46 (23)	18 (9)
Riska attiecība (mepolizumabs/placebo) 95% TI		0,43 (0,25; 0,76)
p vērtība ^c		0,003
Pārējie sekundārie mērķa kritēriji		
Kopējais novērtējums pēc VAS 49.–52. nedēļā^a		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli p vērtība ^b	-0,90	-4,48 < 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Uzlabošanās par $\geq 2,5$ vērtējumpunktiem (%) ^f	40	64

Kopējais vērtējumpunktu skaits pēc SNOT-22 52. nedēļā^{a, g}		
n	198	205
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli	-14,0	-30,0
p vērtība ^b		< 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Uzlabošanās par ≥ 28 vērtējumpunktiem (%) ^f	32	54
Pacienti, kuriem līdz 52. nedēļai pret deguna polīpiem bijuši nepieciešami sistēmiskie kortikosteroīdi		
≥ 1 kursu saņēmušie pacienti	74 (37)	52 (25)
Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95% TI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p vērtība ^h		0,020
Ar degunu saistīto simptomu kopējais novērtējums pēc VAS 49.–52. nedēļā^{a, i}		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli	-0,89	-3,96
p vērtība ^b		< 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Uzlabošanās par ≥ 2 vērtējumpunktiem (%) ^f	40	66
Ožas sajūtas zuduma novērtējums pēc VAS 49.–52. nedēļā^a		
Novērtējuma mediāna pētījuma sākumā (min. un maks.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Pārmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākumstāvokli	0,00	-0,53
p vērtība ^b		< 0,001
Mediānu atšķirība (95% TI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Uzlabošanās par ≥ 3 vērtējumpunktiem (%) ^f	19	36

^a Pacientiem, kuriem pirms vizītes bija izdarīta deguna operācija vai sinoplastija, tika piešķirts vissliktākais pirms operācijas vai sinoplastijas iegūtais novērtējums. Pacientiem, kuri no pētījuma tika izslēgti pirms deguna operācijas vai sinoplastijas, tika piešķirts vissliktākais pirms izslēgšanas no pētījuma iegūtais novērtējums.

^b Pamatojoties uz Vilkoksona rangū summas kritēriju testu.

^c Kvantiļu regresija ar tādiem līdzvērtīgajiem mainīgajiem kā terapijas grupa, ģeogrāfiskais reģions, sākotnējais novērtējums un sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs log(e).

^d Pēc VAS noteiktā deguna aizlikuma mazināšanās par 3 vērtējumpunktiem saistībā ar šo vērtēšanu ir identificēta kā nozīmīgas pacienta stāvokļa pārmaiņas.

^e Aprēķināts pēc Koksa proporcionālā riska modeļa ar tādiem līdzvērtīgajiem mainīgajiem kā terapijas grupa, ģeogrāfiskais reģions, sākotnējais kopējais endoskopiskais novērtējums (saskaņā ar centralizēto nolasījumu), sākotnējais pēc VAS noteiktais deguna aizlikums, sākotnējais eozinofilo leukocītu skaita asinīs log(e) un jau izdarīto operāciju skaits (1, 2 vai > 2 kā ordināta).

^f Stāvokļa uzlabošanās robežvērtība saistībā ar šo vērtēšanu ir identificēta kā nozīmīgas pacienta stāvokļa pārmaiņas.

^g Ir novērota stāvokļa uzlabošanās saistībā ar visām sešām simptomu jomām un ar HRSarDP saistītā ietekme.

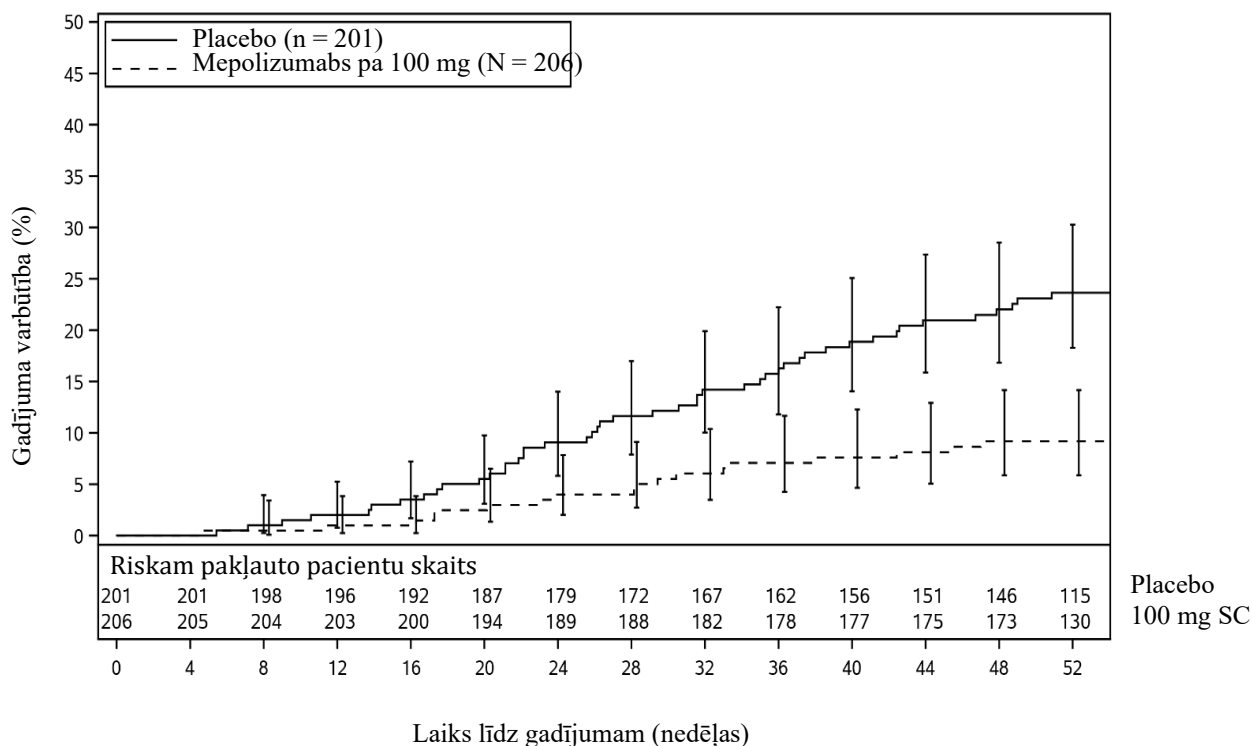
^h Analīzei tika izmantots loģistiskās regresijas modelis ar tādiem mainīgajiem kā terapijas grupa, ģeogrāfiskais reģions, DP ārstēšanai izmantoto PKS lietošanas kursu skaits pēdējos 12 mēnešos, DP ārstēšanai izmantoto PKS kursu skaits pēdējos 12 mēnešos (1, 2 vai > 2 kā ordināta), sākotnējais kopējais DP endoskopiskais novērtējums (saskaņā ar centralizēto nolasījumu), sākotnējais pēc VAS noteiktais deguna aizlikums un sākotnējais eozinofilo leukocītu skaita asinīs log(e).

ⁱ Apvienotais pēc VAS iegūtais deguna aizlikuma, deguna izdalījumu, rīklē esošo gļotu un ožas sajūtas zuduma novērtējums.

Laiks līdz pirmajai DP operācijai

Visā 52 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā mepolizumaba grupas pacientiem bija mazāka DP operācijas nepieciešamības varbūtība nekā placebo grupas pacientiem. Visā terapijas periodā ar mepolizumabu ārstētajiem pacientiem operācijas risks bija būtiski (par 57%) mazāks nekā placebo saņēmušajiem pacientiem (riska attiecība: 0,43 95% TI 0,25; 0,76, p = 0,003).

1. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz pirmajai deguna polipu operācijai



Post hoc analizējot operēto pacientu daļu, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem tika novērota operācijas riska samazināšanās par 61% (RA: 0,39; 95 % TI 0,21, 0,72, $p = 0,003$).

HRSarDP pacientiem ar vienlaicīgu astmu

289 (71%) pacientiem ar vienlaicīgu astmu definēto analīzi laikā tika novērota līdzvērtīgo primāro mērķa kritēriju vērtību uzlabošanās, kas bija līdzīga tai, kas novērota kopējā populācijā 100 mg mepolizumaba devas saņēmējiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem, turklāt pacientiem, kuri saņēma 100 mg mepolizumaba devas salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem, vērtējot pēc astmas kontroles anketas (ACQ-5), līdz 52. nedēļai vairāk izteikti uzlabojās astmas sākotnējā kontrole (pārmaiņu mediāna (Q1, Q3) attiecīgi -0,80 (-2,20; 0,00) un 0,00 (-1,10; 0,20)).

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

MEA115921 bija randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 52 nedēļas ilgs pētījums, kura laikā tika vērtēti 136 pieauguši pacienti, kuriem bija EGPA ar recidivējošu vai refraktāru slimību anamnēzē un kuri tika ārstēti ar stabilām kortikosteroīdu devām (PKS devas atbilda $\geq 7,5$ līdz ≤ 50 mg prednizolona vai prednizona devām), vienlaikus lietojot vai nelietojot stabilas imūnsupresantu (izņemot ciklofosfamīda) devas. Pētījuma laikā bija atļauts izmantot arī citu fona standartterapiju. 53% pacientu ($n = 72$) vienlaikus saņēma arī stabilas imūnsupresantu devas. No pētījuma MEA115921 tika izslēgti pacienti ar orgāniem bīstamām vai dzīvībai bīstamām EGPA izpausmēm.

Pacienti papildus fona terapijai ar prednizolonu vai prednizonu kopā ar imūnsupresantiem, vai bez tiem ik pēc četrām nedēļām subkutāni saņēma 300 mg mepolizumaba devas vai placebo. Pēc pētnieka ieskatiem PKS devas tika pakāpeniski samazinātas.

Remisija

Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija kopējais sasniegtās remisijas ilgums, kas definēts kā pēc Birmingemas vaskulīta aktivitātes vērtēšanas skalas (BVAS) iegūtais rezultāts = 0 un ≤ 4 mg prednizolona vai prednizona dienas devu lietošana, un to pacientu daļa, kuriem remisija bija gan 36., gan 48. ārstēšanas nedēļā. BVAS = 0 nozīmē, ka nav aktīva vaskulīta.

Salīdzinājumā ar placebo lietotājiem 300 mg mepolizumaba devas saņēmušajiem pacientiem bija ievērojami ilgāka sasniegtā remisija, turklāt salīdzinājumā ar placebo lietotājiem būtiski lielāka 300 mg mepolizumaba devas saņēmušo pacientu daļa sasniedza remisiju gan 36., gan 48. nedēļā (skatīt 6. tabulu).

Vērtējot pēc abiem līdzvērtīgajiem primārajiem mērķa kritērijiem, salīdzinājumā ar placebo lietošanu pēc ārstēšanas ar 300 mg mepolizumaba novērotā ietekme radās neatkarīgi no tā, vai pacienti papildus fona terapijai ar kortikosteroīdiem bija saņēmuši arī imūnsupresantus.

Izmantojot sekundārā mērķa kritērija definīciju $BVAS = 0$ un $\leq 7,5$ mg prednizolona vai prednizona dienas devu lietošanu, 300 mg mepolizumaba devas saņēmušie pacienti arī sasniedza ilgāku panākto remisiju ($p < 0,001$), un šādiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo lietotājiem remisija bija gan 36., gan 48. nedēļā ($p < 0,001$).

6. tabula. Līdzvērtīgo primāro mērķa kritēriju analīzes rezultāti

	Pacientu skaits (%)	
	Placebo N = 68	Mepolizumabs 300 mg N = 68
Sasniegtās remisijas ilgums 52 nedēļu laikā		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 līdz < 12 nedēļas	8 (12)	8 (12)
12 līdz < 24 nedēļas	3 (4)	9 (13)
24 līdz < 36 nedēļas	0	10 (15)
≥ 36 nedēļas	2 (3)	9 (13)
Riska attiecība (mepolizumabs/placebo)		5,91
95% TI	---	2,68; 13,03
p vērtība	---	< 0,001
Pacienti, kam remisija bija gan 36., gan 48. nedēļā	2 (3)	22 (32)
Riska attiecība (mepolizumabs/placebo)		16,74
95% TI	---	3,61; 77,56
p vērtība	---	< 0,001

Riska attiecība > 1 liecina par labu mepolizumabam. Remisija – $BVAS = 0$ un PKS dienas deva ≤ 4 mg.

Recidīvi

Salīdzinājumā ar placebo lietotājiem 300 mg mepolizumaba devas saņēmušajiem pacientiem bija ievērojami ilgāks laiks līdz pirmajam recidīvam ($p < 0,001$), turklāt salīdzinājumā ar placebo lietotājiem mepolizumabu saņēmušajiem pacientiem par 50% samazinājās recidīvu sastopamība – tā bija attiecīgi 2,27 pret 1,14 gadījumiem.

Perorālo kortikosteroīdu devas samazināšanās

Salīdzinājumā ar placebo saņēmušajām pētāmajām personām ar mepolizumabu ārstētās pētāmās personas 48.–52. nedēļā lietoja būtiski mazākas vidējās PKS dienas devas. 48.–52. nedēļā 59 un 44% ar mepolizumabu ārstēto pacientu sasniedza attiecīgi vidēji $\leq 7,5$ mg un ≤ 4 mg PKS devas salīdzinājumā ar 33 un 7% placebo grupas pacientu. 18% mepolizumaba grupas pacientu spēja pilnībā pārtraukt PKS lietošanu, bet placebo grupā šādu pacientu bija 3%.

Astmas kontroles anketa-6 (ACQ-6)

Salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem ar mepolizumabu ārstētajiem pacientiem 49.–52. nedēļā bija būtiski uzlabojies pēc ACQ skalas iegūtais rezultāts.

Hipereozinofilijas sindroms (HES)

Pētījums 200622 bija randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 32 nedēļas ilgs pētījums, kura laikā tika vērtēti ≥ 12 gadus veci pacienti ar HES. Pacienti HES ārstēšanas laikā ik pēc četrām nedēļām subkutāni saņēma 300 mg mepolizumaba devas vai placebo. Pētījumā 200622 HES ārstēšanai tika izmantoti ne tikai PKS, imūnsupresanti, citotoksiskie līdzekļi vai citas HES simptomu novēršanai piemērotas zāles, bet arī citi līdzekļi, piemēram, omeprazols.

Pētījumā iekļautajiem pacientiem pēdējos 12 mēnešos bija bijuši vismaz divi HES paasinājumi, un skrīninga laikā viņu asinīs eozinofilo leukocītu skaits bija ≥ 1000 šūnu/ μ l. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kas bija pozitīvi attiecībā uz α -FIP1L1-PDGFR kināzi.

Pētījuma 200622 primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuriem 32 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā bija HES paasinājumi. HES paasinājums bija definēts kā klīnisko pazīmju un simptomu pastiprināšanās, kuras dēļ bija jāpalielina PKS vai citotoksisko līdzekļu vai imūnsupresantu devas vai tās jāpievieno terapijas shēmai vai bija maskēti jāsaņem aktīvi PKS, jo asinīs bija palielinājies eozinofilo leukocītu skaits.

Primārās analīzes laikā tika salīdzināti mepolizumaba un placebo grupas pacienti, kuriem bija HES paasinājumi vai kuri tika izslēgti no pētījuma. 32 nedēļas ilgās terapijas laikā to pacientu daļa, kuri tika ārstēti ar 300 mg mepolizumaba devām un tika izslēgti no pētījuma, bija par 50% mazāka nekā placebo saņēmušo pacientu daļa – attiecīgi 28 un 56% pacientu (RA = 0,28, 95% TI 0,12; 0,64) (skatīt 7. tabulu).

Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajam HES paasinājumam, to pacientu daļa, kuriem HES paasinājumi bija 20.–32. nedēļā, HES paasinājumu sastopamība un sākotnējā nespēka smaguma pakāpes pārmaiņas. Visi sekundārie mērķa kritēriji bija statistiski nozīmīgi un palīdzēja vērtēt primāro mērķa kritēriju (skatīt 2. attēlu un 8. tabulu).

7. tabula. Primārā mērķa kritērija vērtības un analīzes rezultāti pētījuma 200622 ārstētajā populācijā

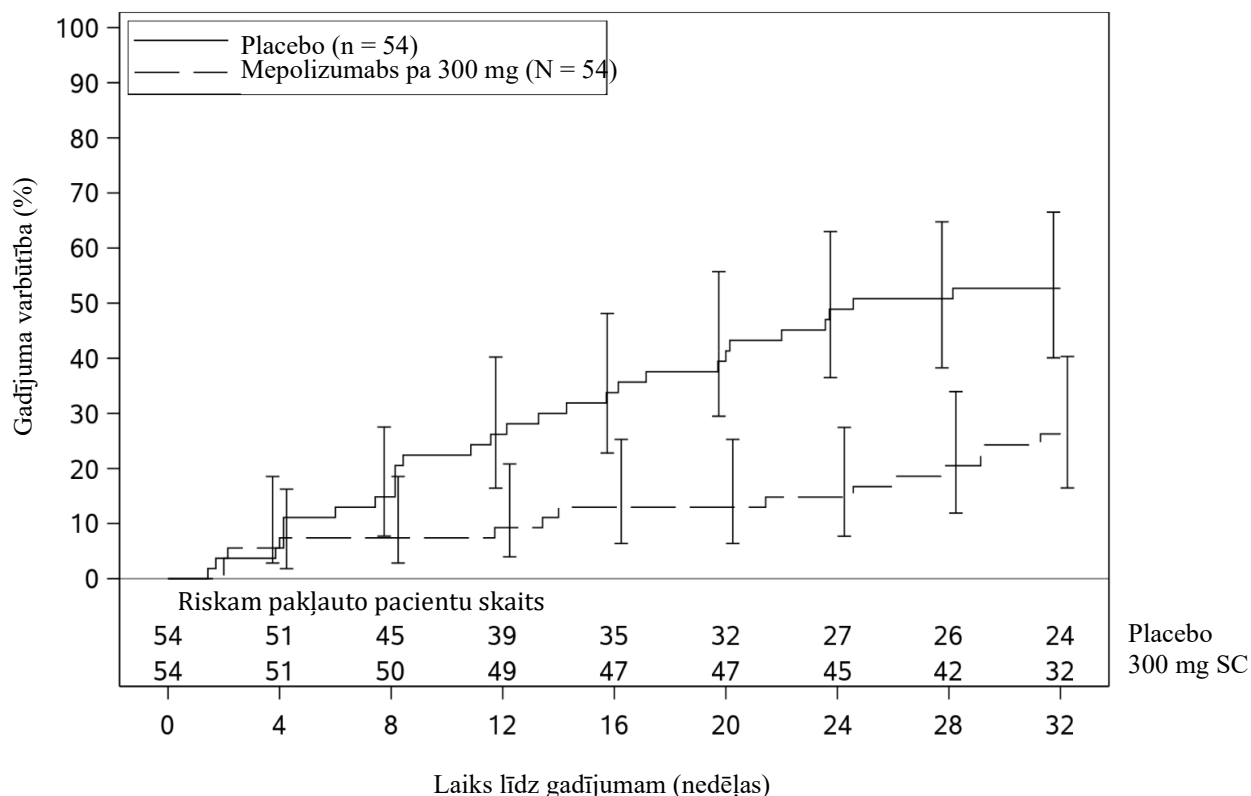
	Mepolizumabs 300 mg N = 54	Placebo N = 54
To pacientu daļa, kuriem bija HES paasinājumi		
Pacienti, kuriem bija ≥ 1 HES paasinājums vai kuri tika izslēgti no pētījuma	15 (28)	30 (56)
Pacienti, kuriem bija ≥ 1 HES paasinājums (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienti, kuriem nebija HES paasinājumu līdz izslēgšanai no pētījuma	1 (2)	2 (4)
Riska attiecība (95 % TI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p vērtība saskaņā ar aprēķinu pēc KMH metodes	0,002	

KMH – Kokrens-Mantels-Henšels

Laiks līdz pirmajam paasinājumam

Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem 300 mg mepolizumaba devas saņēmušajiem pacientiem būtiski pagarinājās laiks līdz pirmajam HES paasinājumam. Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar mepolizumabu, visā ārstēšanas periodā par 66% samazinājās pirmā HES paasinājums risks (risks attiecība: 0,34 95% TI 0,18; 0,67, p = 0,002).

2. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz pirmajam HES uzliesmojumam



8. tabula. Pārējo sekundāro mērķa kritēriju vērtības pētījuma 200622 ārstētajā populācijā

	Mepolizumabs 300 mg N = 54	Placebo N = 54
HES paasinājumu skaits 20. nedēļā un līdz 32. nedēļai (ieskaitot)		
Pacienti, kuriem bija ≥ 1 HES paasinājums vai kuri tika izslēgti no pētījuma	9 (17)	19 (35)
Riska attiecība (95 % TI)	0,33 (0,13–0,85)	
p vērtība saskaņā ar aprēķinu pēc KMH metodes	0,02	
HES paasinājumu sastopamība		
Aprēķinātā vidējā sastopamība gadā	0,50	1,46
Sastopamības attiecība (95% TI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
P vērtība saskaņā ar Vilkoksona rangu summas kritēriju testa rezultātu	0,002	
32. nedēļā novērotās sākotnējā nespēka pārmaiņas, pamatojoties uz īsās nespēka vērtēšanas anketas (BFI) 3. punktu (visvairāk izteikto nespēku pēdējās 24 stundās)		
Pārmaiņu mediāna, vērtējot pēc BFI anketas 3. punkta	-0,66	0,32
Saskaņā ar Vilkoksona rangū summas kritēriju testu aprēķinātā p vērtība, salīdzinot mepolizumabu un placebo	0,036	

^a Sastopamības attiecība > 1 liecina par labu mepolizumabam.

^b Pacienti, par kuriem nav datu, ir pieskaitīti pie tiem, kuriem bijušas vissliktākās novērotās vērtības.

BFI anketas 3. punkts: 0 = nespēka nav līdz 10 = visvairāk izteiktais iedomājamais nespēks

KMH – Kokrens-Mantels-Henšels

Nemaskētais pētījuma pagarinājums (OLE)

Pētījums 205203 bija 20 nedēļas ilgs nemaskēts pētījuma 200622 pagarinājums. Bija atļauta HES ārstēšanas pielāgošana vietējam standartam, tomēr, sākot no 4. nedēļas, bija jāturpina ārstēšana ar 300 mg mepolizumabu. Šajā pētījumā mepolizumaba terapijas efektivitāte, samazinot pētījuma 200622 laikā aprakstīto HES paasinājumu sastopamību, saglabājās arī pacientiem, kam mepolizumaba terapija tika turpināta pētījumā 205203, un tā laikā paasinājumu nebija 94%(47/50) pacientu.

No 72 pacientiem, kam OLE 0.–4. nedēļā bija nepieciešami PKS, 28% pacientu 16-20. nedēļā sasniedza PKS dienas devas vidējo samazināšanos par $\geq 50\%$.

Pediatriskā populācija

Smaga, grūti ārstējama eozinofila astma

Pētījumā MEA115588 un dubultmaskētajā ar placebo kontrolētajā pētījumā 200862 bija iekļauti 34 pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem). No šīm 34 pētāmām personām 12 saņēma placebo, 9 saņēma 75 mg mepolizumaba intravenozi un 13 saņēma 100 mg mepolizumaba subkutāni. Šo pētījumu kombinētajā analīzē pusaudžiem pēc mepolizumaba lietošanas novēroja klīniski nozīmīgu slimības paasinājumu skaita samazinājumu par 40%, salīdzinot ar placebo (biežuma attiecība 0,60; 95% TI: 0,17, 2,10).

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

Nav pieejami klīniskie dati par bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

HES

Pētījumā 200622 bija iekļauti četri 12–17 gadus veci pusaudži. Viens pusaudzis 32 nedēļas saņēma 300 mg mepolizumaba devas, bet trīs pusaudži saņēma placebo. Vienam pētījumā 200622 ar mepolizumabu ārstētajam pusaudzim nebija HES paasinājumu. Visi četri pētījumu 200622 pabeigušie pusaudži turpināja piedalīties 20 nedēļas ilgajā pētījuma pagarinājumā 205203, kura laikā vienam no četriem pusaudžiem bija HES paasinājums.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar astmu un HRSarDP mepolizumaba farmakokinētika devu diapazonā no 12,5 mg līdz 250 mg bija aptuveni proporcionāla devai. Subkutāni ievadītu 300 mg mepolizumaba devu sistēmiskās iedarbības intensitāte ir aptuveni trīsreiz lielāka par 100 mg mepolizumaba devu sistēmiskās iedarbības intensitāti.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas veselām pētāmām personām vai astmas pacientiem mepolizumabs uzsūcās lēni, un laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā (T_{max}) bija 4 – 8 dienas.

Pēc vienreizējas subkutānas ievadīšanas vēderā, augšstilbā vai rokā veselām pētāmām personām mepolizumaba absolūtā biopieejamība bija attiecīgi 64%, 71% un 75%. Astmas pacientiem rokā subkutāni ievadīta mepolizumaba absolūtā biopieejamība bija 74 – 80%. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas reizi četrās nedēļās līdzsvara koncentrācijā uzkrāšanās apjoms ir aptuveni divas reizes lielāks.

Izkliede

Pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas astmas pacientiem mepolizumaba vidējais izklijes tilpums ir no 55 līdz 85 ml/kg.

Biotransformācija

Mepolizumabs ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas, ko šķeļ organismā plaši izkliedēti, nevis tikai aknu audos izvietoti proteolītiskie enzīmi.

Eliminācija

Pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas astmas pacientiem vidējais sistēmiskais klīrenss (CL) bija robežās no 1,9 līdz 3,3 ml/dienā/kg, un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 20 dienas. Pēc mepolizumaba subkutānas ievadīšanas vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija no 16 līdz 22 dienām. Populācijas farmakokinētikas analīzē aprēķinātais mepolizumaba sistēmiskais klīrenss bija 3,1 ml/dienā/kg.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Dati par farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) visos klīniskajos pētījumos ir ierobežoti (N=90). Taču, veicot populācijas farmakokinētikas analīzi, nebija norāžu par vecuma ietekmi uz mepolizumaba farmakokinētiku vecuma diapazonā no 12 līdz 82 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz mepolizumaba farmakokinētiku nav veikti. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, pacientiem ar kreatinīna klīrensu 50 – 80 ml/min deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min ir ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

Formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz mepolizumaba farmakokinētiku nav veikti. Tā kā mepolizumabu šķeļ plaši izkliedēti proteolītiskie enzīmi, kas atrodas ne tikai aknu audos, maz ticams, ka aknu darbības pārmaiņas ietekmēs mepolizumaba elimināciju.

Pediatriskā populācija

Smaga eozinofila astma un HES

Dati par farmakokinētiku pediatriskajā populācijā ir ierobežoti (59 pacienti ar eozinofilu ezofagītu, 55 pacienti ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu un viens pacients ar HES). Intravenozi ievadīta mepolizumaba farmakokinētiku vērtēja pēc populācijas farmakokinētikas analīzes pediatriskā pētījumā, kas veikts 2 – 17 gadus vecām pētāmām personām ar eozinofilu ezofagītu. Farmakokinētika bērniem bija lielā mērā paredzama pēc pieaugušajiem iegūtajiem datiem, ņemot vērā ķermeņa masu. Mepolizumaba farmakokinētika 3. fāzes pētījumos iekļautiem pusaudžiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu vai HES bija tāda pati kā pieaugušajiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā farmakokinētika pēc šo zāļu subkutānas ievadīšanas 6 līdz 11 gadus veciem pacientiem ar smagu, grūti ārstējamu eozinofilu astmu tika pētīta 12 nedēļas ilgā atklātā pētījumā bez kontroles grupas. ņemot vērā ķermeņa masu un biopieejamību, pediatriskā farmakokinētika lielā mērā līdzinājās farmakokinētikai pieaugušo un pusaudžu organismā. Absolūtā biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas šķiet pilnīga, salīdzinot ar pieaugušajiem un pusaudžiem novēroto 76% absolūto biopieejamību. Kopējā iedarbība pēc 40 mg devas subkutānas ievadīšanas (ja ķermeņa masa bija < 40 kg) vai 100 mg devas subkutānas ievadīšanas (ja ķermeņa masa bija ≥ 40 kg) bija attiecīgi 1,32 un 1,97 reizes lielāka par to, kāda novērota pieaugušajiem, kuriem lieto 100 mg devu.

Izpēte par 40 mg devas subkutānu ievadīšanu reizi 4 nedēļās bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu no 15 līdz 70 kg, izmantojot FK modelēšanu un simulācijas, ļauj prognozēt, ka kopējā zāļu iedarbība, izmantojot šādu lietošanas shēmu, varētu saglabāties vidēji 38% robežās no tās, kādu novēro,

lietojot 100 mg devu pieaugušajiem. Šādu zāļu lietošanas shēmu uzskata par pieņemamu, ņemot vērā mepolizumaba augsto terapeitiskā indeksa vērtību.

EGPA

Mepolizumaba farmakokinētika 6–17 gadus veciem bērniem ar EGPA ir prognozēta, izmantojot modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz farmakokinētiku citu eozinofilu slimību gadījumos, un ir paredzams, ka tā ir līdzīga tai, kas novērota bērniem ar smagu eozinofilu astmu. Paredzams, ka 6–11 gadus veciem bērniem ar ķermeņa masu 15–70 kg ieteicamo devu iedarbības intensitāte būs aptuveni 26% no tās, kas pieaugušajiem novērota pēc 300 mg devu lietošanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tā kā mepolizumabs ir monoklonāla antivielā, genotoksicitātes vai kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Toksikoloģiskie un/vai farmakoloģiskie dati dzīvniekiem

Neklīniskie dati, kas iegūti farmakoloģiskā drošuma standartpētījumos vai atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pērtiķiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam. Intravenoza un subkutāna ievadīšana pērtiķiem bija saistīta ar perifēro un plaušu eozinofilo leukocītu skaita samazināšanos bez toksikoloģiskām atradēm.

Uzskata, ka eozinofilie leukocīti ir saistīti ar imūnās sistēmas atbildes reakcijām uz dažām parazitā infekcijām. Pētījumi, kas veikti ar anti-IL-5 antivielām ārstētām pelēm vai pelēm, kurām ir ģenētisks IL-5 vai eozinofilo leukocītu deficīts, nekonstatēja pavājinātu spēju tikt galā ar parazitā infekcijām. Šo atražu nozīme cilvēkam nav zināma.

Fertilitāte

Fertilitātes un vispārējās reproduktīvās toksicitātes pētījumā, kas veikts pelēm ar analogām antivielām, kas pelēm nomāc IL-5, fertilitātes traucējumus nenovēroja. Šis pētījums neietvēra metiena vai funkcionālu pēcnācēju novērtēšanu.

Grūtniecība

Pērtiķiem mepolizumabs neietekmēja grūsnību vai embrija/augļa un postnatālo attīstību (tai skaitā imūno funkciju) pēcnācējiem. Izmeklējumus iekšējo orgānu vai skeleta anomāliju konstatēšanai neveica. Makaka sugas mērķaķiem iegūtie dati liecina, ka mepolizumabs šķērso placentu. Mepolizumaba koncentrācija vairākus mēnešus pēc dzemdībām zīdāmajiem mazuļiem bija aptuveni 1,2 – 2,4 reizes augstāka nekā mātītēm, un tā neietekmēja zīdāmo mazuļu imūno sistēmu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc izšķīdināšanas

Pierādīts, ka izšķīdinātas zāles ir ķīmiski un fizikāli stabilas 8 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jālieto nekavējoties, izņemot gadījumus, kad šķīdināšanas metode novērš bakteriālas kontaminācijas risku. Ja zāles netiek lietotas uzreiz, par sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs zāļu lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga, bezkrāsaina 1. klases stikla 10 ml flakons ar brombutilgumijas aizbāzni, pelēku alumīnija pārklājumu un noņemamu plastmasas vāciņu. Flakonā ir 100 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojuma lielumi:

1 flakons

Vairāku kastīšu iepakojums ar 3 flakoniem (3 iepakojumi pa 1)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdināšana jāveic aseptiskos apstākļos.

Norādījumi par šķīdināšanu katram flakonam

1. **Izšķīdiniet flakona saturu 1,2 ml sterila ūdens injekcijām**, vēlams, izmantojot 2 – 3 ml šļirci un 21G izmēra adatu. Sterilā ūdens plūsma jāvērs vertikāli, pret liofilizētās masas centru. Šķīdināšanas laikā turiet flakonu istabas temperatūrā, ik pēc 15 sekundēm ar apļveida kustībām viegli pagrozot flakonu 10 sekundes, līdz pulveris ir izšķīdis.

*Piezīme. Sagatavoto šķīdumu procedūras laikā **nedrīkst kratīt**, jo tas var izraisīt zāļu saputošanos vai izgulsnēšanos. Zāles parasti ir pilnībā izšķīdušas 5 minūšu laikā pēc sterilā ūdens pievienošanas, bet var būt nepieciešams arī ilgāks laiks.*

2. Ja Nucala šķīdināšanai izmanto mehānisku šķīdināšanas ierīci, šķīdināšanu var veikt ar 450 apgriezieniem minūtē ne ilgāk kā 10 minūtes. Var izmantot arī griešanās režīmu ar 1000 apgriezieniem minūtē ne ilgāk kā 5 minūtes.
3. Pēc izšķīdināšanas pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai Nucala nesatur sīkas daļiņas un ir dzidrs šķīdums. Šķīdumam jābūt dzidram līdz opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam vai gaiši brūnam bez redzamām daļiņām. Taču paredzams, ka tajā būs sīki gaisa burbulīši, un tas ir pieņemami. Ja šķīdumā saglabājas sīkas daļiņas vai šķīdums izskatās duļķains vai pienains, to nedrīkst lietot.
4. Ja sagatavoto šķīdumu nelieto uzreiz, tas:
 - jāsargā no saules gaismas;
 - jāuzglabā temperatūrā līdz 30°C, nesasaldējot;

- jāiznīcina, ja netiek izlietots 8 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

Norādījumi par 100 mg devas ievadīšanu

1. Subkutānai ievadīšanai vēlams izmantot 1 ml polipropilēna šļirci ar vienreiz lietojamu 21G - 27G izmēra x 0,5 collas (13 mm) adatu.
2. Tieši pirms ievadīšanas ievelciet 1 ml sagatavotā Nucala šķīduma. Procedūras laikā nekratiet sagatavoto šķīdumu, jo tas var izraisīt zāļu saputošanos vai izgulsnēšanos.
3. Veiciet 1 ml subkutānu injekciju (atbilst 100 mg mepolizumaba) augšdelmā, augšstilbā vai vēderā.

Ja nozīmētās devas ievadīšanai ir nepieciešams vairāk nekā viens flakons, jāatkārto 1.–3. darbība. Vēlams injekcijas veikt vismaz 5 cm attālumā citu no citas.

Norādījumi par 40 mg devas ievadīšanu

1. Subkutānai ievadīšanai vēlams izmantot 1 ml polipropilēna šļirci ar vienreiz lietojamu 21G - 27G izmēra x 0,5 collas (13 mm) adatu.
2. Tieši pirms ievadīšanas ievelciet 0,4 ml sagatavotā Nucala šķīduma. Procedūras laikā nekratiet sagatavoto šķīdumu, jo tas var izraisīt zāļu saputošanos vai izgulsnēšanos. Atlikušo šķīdumu iznīciniet.
3. Veiciet 0,4 ml subkutānu injekciju (atbilst 40 mg mepolizumaba) augšdelmā, augšstilbā vai vēderā.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 2. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 10. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
ASV

vai

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 1 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 100 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu, ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

1 pildspalvveida pilnšļircē

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

SPIEDIET ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/003

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

nucala pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 1 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 100 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu, ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 pildspalvveida pilnšļircēs (3 kastītes ar 1 pildspalvveida pilnšļirci)

Vairāku kastīšu iepakojums: 9 pildspalvveida pilnšļircēs (9 kastītes ar 1 pildspalvveida pilnšļirci)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 pildspalvveida pilnšļirce)

EU/1/15/1043/007 (9 x 1 pildspalvveida pilnšļirce)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

nucala pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRČU VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 1 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 100 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu, ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

1 pildspalvveida pilnšļirce. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

SPIEDIET ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

nucala pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nucala 100 mg injekcija
mepolizumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE - PILNŠĪRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 1 ml pilnšīrcē ir 100 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu, ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

1 pilnšīrce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

SPIEDIET ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/005

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

nucala 100 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 1 ml pilnšļircē ir 100 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu, ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 pilnšļirces (3 kastītes ar 1 pilnšļirci)

Vairāku kastīšu iepakojums: 9 pilnšļirces (9 kastītes ar 1 pilnšļirci)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 pilnšļirce)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 pilnšļirce)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

nucala 100 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILNŠĻIRCŪ VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 1 ml pilnšļircē ir 100 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu, ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 pilnšļircē. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

SPIEDIET ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

nucala 100 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nucala 100 mg **injekcija**
mepolizumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILNŠĪRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 0,4 ml pilnšīrcē ir 40 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu un ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

1 pilnšīrce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

SPIEST ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

nucala 40 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILNŠĻIRČU VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 0,4 ml pilnšļircē ir 40 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu un ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 pilnšļircēs (3 kastītes pa vienai pilnšļircei).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt šļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

nucala 40 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE – PILNŠĻIRČU VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 0,4 ml pilnšļircē ir 40 mg mepolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 80, dinātrija edetātu un ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 pilnšļircē. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

SPIEST ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, ja zāles tiek sargātas no gaismas un uzglabātas temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

nucala 40 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nucala 40 mg injekcija
mepolizumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (ATSEVIŠKI IEPAKOJUMI AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml pēc izšķīdināšanas)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, polisorbāts 80

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

SPIEDIET ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA KASTĪTE (3 IEPAKOJUMI PA 1 FLAKONAM – AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml pēc izšķīdināšanas)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts, polisorbāts 80

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Vairāku kastīšu iepakojums: 3 flakoni (3 iepakojumi pa 1)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM, BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nucala 100 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
mepolizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 100 mg mepolizumaba (100 mg/ml pēc izšķīdināšanas)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, polisorbāts 80

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai pēc izšķīdināšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

SPIEDIET ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1043/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nucala 100 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
mepolizumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

mepolizumabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nucala un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nucala lietošanas
3. Kā lietot Nucala
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nucala
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Detalizēti norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Nucala un kādam nolūkam to lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu **mepolizumabu**, kas ir *monoklonāla antivielā* - īpašs olbaltumvielu paveids, kas veidots tā, lai spētu organismā atpazīt specifisku mērķa vielu. Tas tiek izmantots **smagas astmas** un **EGPA** (eozinofila granulomatoze ar poliangiītu) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 6 gadiem. Tas tiek lietots arī **HRSarDP** (hroniska rinosinusīta ar deguna polīpiem) un **HES** (hipereozinofilijas sindroma) ārstēšanai pieaugušajiem.

Nucala aktīvā viela mepolizumabs bloķē olbaltumvielu *interleikīnu-5*. Bloķējot šīs olbaltumvielas iedarbību, tas ierobežo eozinofilo leukocītu veidošanos kaulu smadzenēs, tā samazinot eozinofilo leukocītu skaitu asinsritē un plaušās.

Smaga eozinofila astma

Dažiem cilvēkiem ar smagu astmu ir pārāk daudz *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu paveids) asinīs un plaušās. Šo traucējumu veidu sauc par *eozinofilu astmu*, un tas ir astmas veids, ko var ārstēt ar Nucala.

Nucala var mazināt astmas lēkmju skaitu, ja Jūs vai Jūsu bērns jau lietojat citas zāles, piemēram, lielas inhalējamo līdzekļu devas, bet šīs zāles nenodrošina labu astmas kontroli.

Ja Jūs lietojat zāles, ko dēvē par *perorāliem kortikosteroīdiem*, Nucala var arī palīdzēt mazināt to dienas devu, kāda nepieciešama astmas kontrolei.

Hronisks rinosinusīts ar deguna polīpiem (HRSarDP)

HRSarDP ir stāvoklis, kad cilvēka asinīs un deguna un blakusdobumu gļotādās ir pārāk daudz eozinofilo leukocītu (balto asins šūnu veids). Tas var izraisīt tāds simptomus kā deguna aizlikums, ožas zudums un mīkstu želejveidīgu izaugumu (tos sauc par deguna polīpiem) veidošanos degunā.

Nucala samazina eozinofilo leukocītu skaitu asinīs un var samazināt polipu lielumu un deguna aizlikumu, kā arī palīdz izvairīties no deguna polipu operācijas.

Nucala var arī palīdzēt samazināt nepieciešamību simptomu kontrolei izmantot iekšķīgi lietojamās kortikosteroīdus.

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

EGPA ir stāvoklis, kad cilvēka asinīs un audos ir pārāk daudz *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu veids) un vienlaikus ir noteikta *vaskulīta* forma. Tas nozīmē, ka cilvēkam ir asinsvadu iekaisums. Šis stāvoklis visbiežāk skar plaušas un deguna blakusdobumus, tomēr bieži arī citus orgānus, piemēram, ādu, sirdi un nieres.

Nucala spēj kontrolēt un aizkavēt šo EGPA simptomu paasināšanos. Šīs zāles arī spēj palīdzēt samazināt simptomu kontrolei nepieciešamo *iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu* dienas devas.

Hipereozinofilijas sindroms (HES)

Hipereozinofilijas sindroms (HES) ir stāvoklis, kam raksturīgs liels *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu veids) skaits asinīs. Šīs šūnas var izraisīt orgānu, īpaši sirds, plaušu, nervu un ādas, bojājumus.

Nucala palīdz samazināt simptomus un aizkavēt slimības paasinājumus. Ja lietojat zāles, ko bieži sauc par *perorālajiem kortikosteroīdiem*, Nucala var arī palīdzēt samazināt to dienas devu, kas nepieciešama HES simptomu un paasinājumu kontrolei.

2. Kas Jums jāzina pirms Nucala lietošanas

Nelietojiet Nucala šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret mepolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

➔ Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Astmas paasināšanās

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar Nucala rodas ar astmu saistītas nevēlamas blakusparādības vai arī var pastiprināties astma.

➔ **Pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja pēc Nucala lietošanas uzsākšanas Jūsu astma aizvien netiek kontrolēta vai pastiprinās.

Alerģiskas reakcijas un reakcijas injekcijas vietā

Injicējot šī veida zāles (*monoklonālās antivielas*), var rasties smagas alerģiskas reakcijas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Ja Jums varētu būt bijusi līdzīga reakcija uz kādu injekciju vai zālēm,

➔ **pastāstiet to ārstam pirms Nucala ievadīšanas.**

Parazītu invāzijas

Nucala var novājināt Jūsu pretestības spējas parazītu izraisītām invāzijām. Ja Jums jau ir parazītu invāzija, tā jāizārstē pirms Nucala lietošanas uzsākšanas. Ja Jūs dzīvojat reģionā, kur šīs invāzijas ir bieži sastopamas vai arī Jūs ceļojat uz šādu reģionu,

➔ **konsultējieties ar ārstu**, ja domājat, ka tas varētu būt attiecināms uz Jums.

Bērni un pusaudži

Smaga eozinofila astma

Pildspalvveida pilnšļirce nav paredzēta lietošanai **bērniem līdz 12 gadu vecumam** smagas eozinofīlas astmas ārstēšanai.

Par 6-11 gadus veciem bērniem sazinieties ar ārstu, kurš parakstīs ieteicamo Nucala devu, ko ievadīs medicīnas māsa vai ārsts.

HRSarDP

Šīs zāles nav paredzētas lietot **bērnu vai līdz 18 gadus vecu pusaudžu** HRSarDP ārstēšanai.

EGPA

Šīs zāles nav paredzētas EGPA ārstēšanai **bērniem līdz 6 gadu vecumam**.

HES

Šīs zāles nav paredzētas HES ārstēšanai **pusaudžiem vai bērniem līdz 18 gadu vecumam**.

Citas zāles un Nucala

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Citas zāles astmas, HRSarDP, EGPA vai HES ārstēšanai

- ✗ Pēc Nucala lietošanas uzsākšanas **pēkšņi nepārtrauciet lietot** Jūsu astmas, HRSarDP, EGPA vai HES ārstēšanai paredzētās zāles. Šo zāļu (īpaši to zāļu, ko dēvē par *kortikosteroīdiem*) lietošana jāpārtrauc pakāpeniski tiešā ārsta uzraudzībā un ņemot vērā Jūsu atbildes reakciju uz Nucala.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu**.

Nav zināms, vai Nucala sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. **Ja barojat bērnu ar krūti, Jums pirms Nucala lietošanas jākonsultējas ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Nucala iespējamās blakusparādības varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Nucala satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Nucala

Nucala ievada zemādas injekcijas veidā (*subkutānas injekcijas veidā*).

Jūsu ārsts vai medicīnas māsa izlems, vai Jūs pats vai Jūsu aprūpētājs var injicēt Nucala. Ja tas būs atbilstoši, viņi nodrošinās apmācību, lai nodemonstrētu Jums vai Jūsu aprūpētājam pareizu Nucala lietošanu.

Nucala bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ir jāievada ārstam, medmāsai vai apmācītam aprūpētājam.

Smaga eozinofila astma

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir 100 mg. Jums ik pēc četrām nedēļām jāsaņem viena injekcija.

HRSarDP

Pieaugušajiem **ieteicamā deva** ir 100 mg. Jums ik pēc četrām nedēļām jāsaņem viena injekcija.

EGPA

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma **ieteicamā deva** ir 300 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām tiks veiktas trīs injekcijas.

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Bērni ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Ieteicamā deva ir 200 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet divas injekcijas.

Bērni ar ķermeņa masu < 40 kg

Ieteicamā deva ir 100 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet vienu injekciju.

Injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā citai no citas.

HES

Pieaugušajiem **ieteicamā deva** ir 300 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet trīs injekcijas.

Injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā citai no citas.

Norādījumi par pildspalvveida pilnšļirces lietošanu ir šīs instrukcijas otrā pusē.

Ja esat lietojis Nucala vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat injicējis pārāk daudz Nucala, **konsultējieties ar ārstu.**

Ja kāda Nucala deva ir izlaista

Jums vai Jūsu aprūpētājam jāievada nākamā Nucala deva, tiklīdz Jūs par to atceraties. Ja neapjaušat, ka esat izlaidis vienu zāļu devu, līdz pat laikam, kad jālieto nākamā deva, tad vienkārši injicējiet nākamo devu, kā plānots. Ja šaubāties par to, kā rīkoties, vaicājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Nucala terapijas pārtraukšana

Nepārtrauciet Nucala injekcijas, kamēr ārsts to neliek darīt. Nucala terapijas pārtraukšana vai apturēšana var izraisīt simptomu un lēkmju atjaunošanos.

Ja simptomi pastiprinās laikā, kad Jums veic Nucala injekcijas,

➔ **sazinieties ar ārstu.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nucala izraisītās blakusparādības parasti ir vieglas līdz vidēji smagas, bet dažkārt var būt būtiskas.

Alerģiskas reakcijas

Dažiem cilvēkiem var būt alerģiskas vai alerģijai līdzīgas reakcijas. Šīs reakcijas var būt bieži sastopamas (tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**). Tās parasti rodas dažu minūšu līdz stundu laikā pēc injekcijas, bet dažreiz simptomi var sākties pēc vairākām dienām.

Simptomi var būt šādi:

- saspringuma sajūta krūšu kurvī, klepus, apgrūtināta elpošana;
- gībonis, reibonis, neskaidra sajūta galvā (asinsspiediena pazemināšanās dēļ);

- plakstiņu, sejas, lūpu, mēles vai mutes pietūkums;
- nātrene;
- izsitumi.

➔ Ja domājat, ka Jums vai Jūsu bērnam varētu būt šāda reakcija, **nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.**

Ja Jums varētu būt bijusi līdzīga reakcija pret kādu injekciju vai zālēm,

➔ **pastāstiet par to ārstam** pirms Nucala ievadīšanas Jums (vai Jūsu bērnam).

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži:

Var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem

- galvassāpes.

Bieži:

Var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem

- elpceļu infekcija, kuras simptomi var būt klepus un drudzis (augsta temperatūra);
- urīnceļu infekcija (asinis urīnā, sāpīga un bieža urinācija, drudzis, sāpes muguras lejasdaļā);
- sāpes vēdera augšdaļā (sāpes vēderā vai nepatīkama sajūta vēdera augšdaļā);
- drudzis (paaugstināta ķermeņa temperatūra);
- ekzēma (niezoši sarkani plankumi uz ādas);
- reakcija injekcijas vietā (sāpes, apsārtums, pietūkums, nieze un dedzinoša sajūta ādā injekcijas ievades vietas apvidū);
- muguras sāpes;
- artralģija (locītavu sāpes);
- faringīts (kakla sāpes);
- aizlikts deguns.

Retāk:

Var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem

- *herpes zoster* (jostas roze).

Reti:

Var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem

- smagas alerģiskas reakcijas (*anafilakse*).

➔ Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nucala

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Nucala pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nucala pildspalvveida pilnšļircei var izņemt no ledusskapja un neatvērtā kastītē līdz 7 dienām uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C), sargājot no gaismas. Ja zāles ir bijušas ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām, tās jāizmet.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nucala satur

Aktīvā viela ir mepolizumabs.

Katra 1 ml zāļu pildspalvveida pilnšļirce satur 100 mg mepolizumaba.

Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80, dinātrijs edetāts, ūdens injekcijām.

Nucala ārējais izskats un iepakojums

Nucala tiek piegādāts 1 ml dzidra līdz opalescējoša bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena vai gaiši brūna šķīduma veidā vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļircē.

Nucala ir pieejams iepakojumā pa 1 pildspalvveida pilnšļircei vai vairāku kastīšu iepakojumos, kuros ir 3 x 1 pildspalvveida pilnšļirce vai 9 x 1 pildspalvveida pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Detalizēti norādījumi par pildspalvveida pilnšļirces izmantošanu

Zāles jāievada ik pēc četrām nedēļām.

Ievērojiet šos norādījumus par pildspalvveida pilnšļirces lietošanu. Šo norādījumu neievērošana var ietekmēt pildspalvveida pilnšļirces pareizu darbību. Jums arī jāsaņem apmācība par pildspalvveida pilnšļirces lietošanu. Nucala pildspalvveida pilnšļirci izmanto **tikai zāļu injicēšanai zemādā** (subkutāni).

Kā uzglabāt Nucala pildspalvveida pilnšļirci

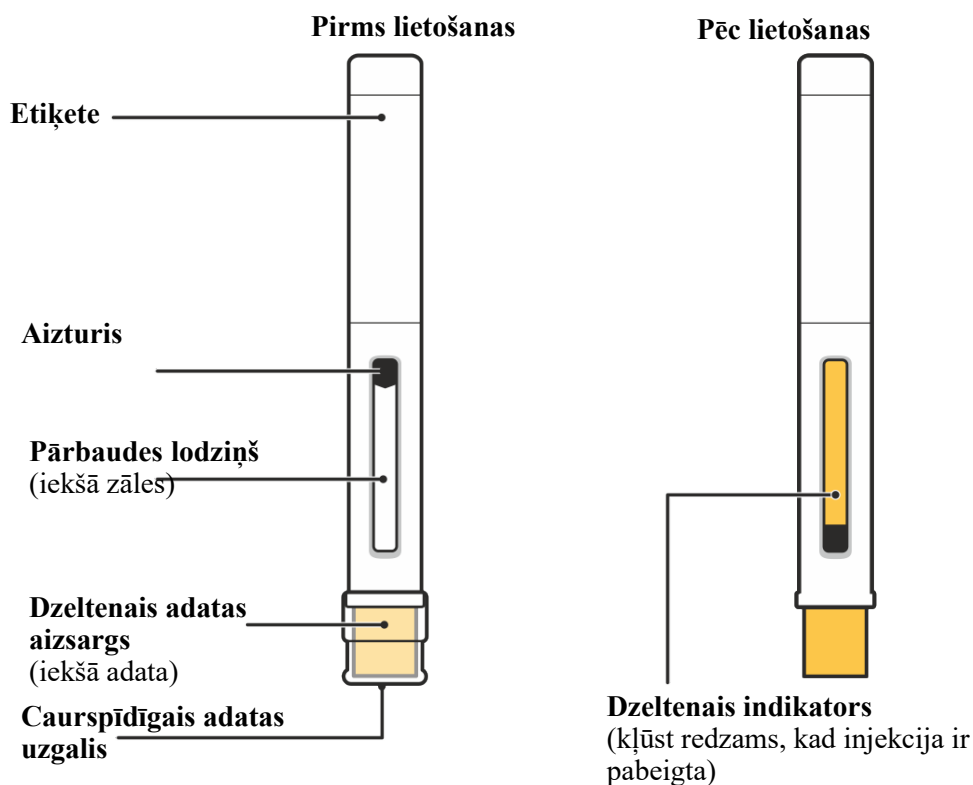
- Pirms lietošanas uzglabāt ledusskapī.
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja nepieciešams, pildspalvveida pilnšļirci līdz 7 dienām drīkst uzglabāt istabas temperatūrā, līdz 30°C, ja vien tā tiek glabāta oriģinālajā kartona kastītē. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir uzglabāta ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām, izmetiet to drošā veidā.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Pirms Nucala pildspalvveida pilnšļirces lietošanas

Pildspalvveida pilnšļirci drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tā jāizmet.

- Nucala pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot kopīgi ar citiem cilvēkiem.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** kratīt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja tā ir bijusi nokritusi uz cietas virsmas.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja tā izskatās bojāta.
- Adatas uzgali **drīkst** noņemt tikai tieši pirms zāļu injicēšanas.

Iepazīstiet savu pildspalvveida pilnšļirci



Sagatavošanās

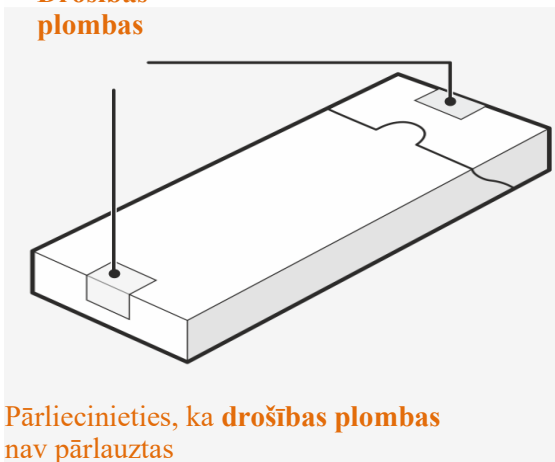
1. Sagatavojiet nepieciešamās lietas

Atrodiet ērtu, labi apgaismotu un tīru virsmu. Pārliecinieties, ka Jums ir ērti pieejamas šādas lietas:

- Nucala pildspalvveida pilnšļirce;
- spirta salvete (neietilpst komplektā);
- marles tampons vai vates lodīte (neietilpst komplektā).

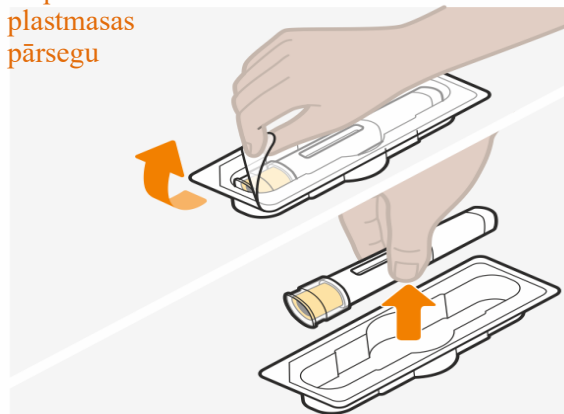
2. Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci

**Drošības
plombas**



Pārliecinieties, ka **drošības plombas** nav pārlauztas

**Noplēsiet
plastmasas
pārsegu**



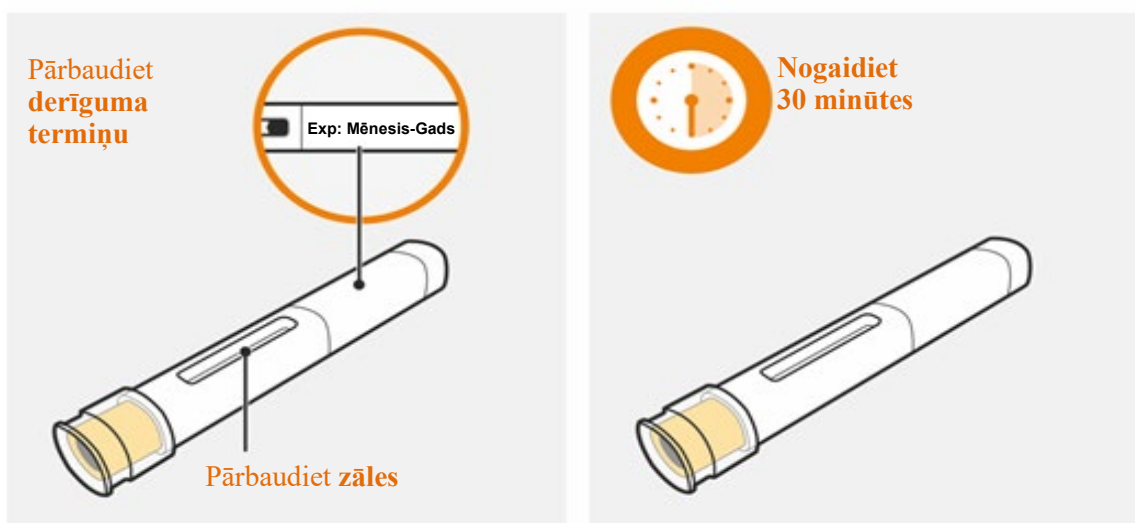
Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no veidnes

- Izņemiet kastīti no ledusskapja. Pārbaudiet, vai drošības plombas nav pārlauztas.
- Izņemiet no kastītes veidni.
- Noplēsiet no veidnes pārsegu plēvi.
- Turot pildspalvveida pilnšļirci aiz vidusdaļas, uzmanīgi izņemiet to no veidnes.
- Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz tīras, līdzenas virsmas istabas temperatūrā, atstatu no tiešiem saules stariem un bērniem nepieejamā vietā.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja ir pārlauzta kastītes drošības plomba.

Šajā posmā **nenovietojiet** adatas uzgali.

3. Pārbaudiet un nogaidiet 30 minūtes pirms lietošanas



- Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces etiķetes.
- Paskatieties pārbaudes lodziņā, lai pārlicinātos, vai šķidrums ir dzidrs (bez duļķēm vai daļiņām) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens vai gaiši brūns.
- Ir normāli redzēt vienu vai vairākus gaisa pūslīšus.
- Pirms lietošanas nogaidiet 30 minūtes (bet ne ilgāk kā 8 stundas).

Nelietojiet zāles, ja ir beidzies to derīguma termiņš.

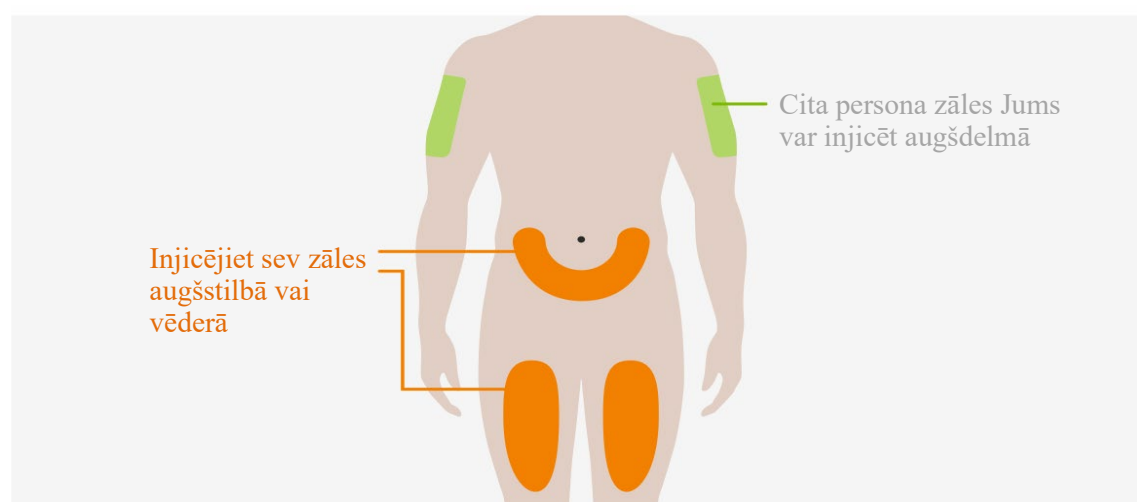
Nesildiet pildspalvveida pilnšļirci mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešos saules staros.

Neinjicējiet zāles, ja šķidrums izskatās duļķains vai mainījis krāsu, vai ja tajā ir daļiņas.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir atradusies ārpus kastītes ilgāk par 8 stundām.

Šajā posmā **nenovietojiet** adatas uzgali.

4. Izvēlieties injekcijas vietu

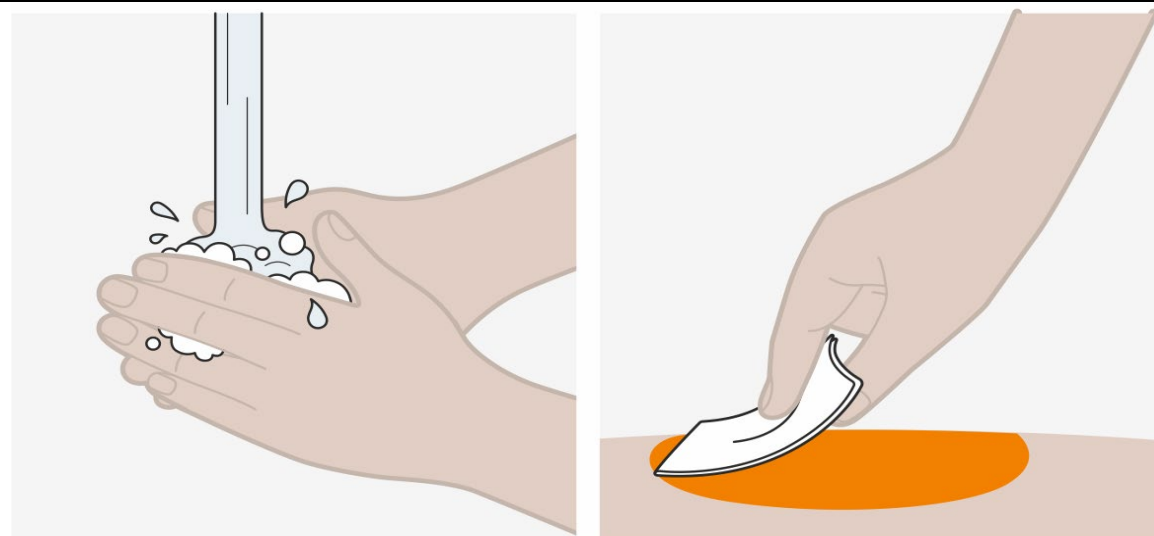


- Jūs varat injicēt Nucala sev augšstilbā vai vēderā.
- Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu.
- Ja devas ievadīšanai ir nepieciešama vairāk nekā viena injekcija, injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā citai no citas.

Neinjicējiet vietā, kur āda ir ar asinsizplūdumu, jutīga, apsārtusi vai cieta.

Neinjicējiet 5 cm zonā ap nabu.

5. Notīriet injekcijas vietu

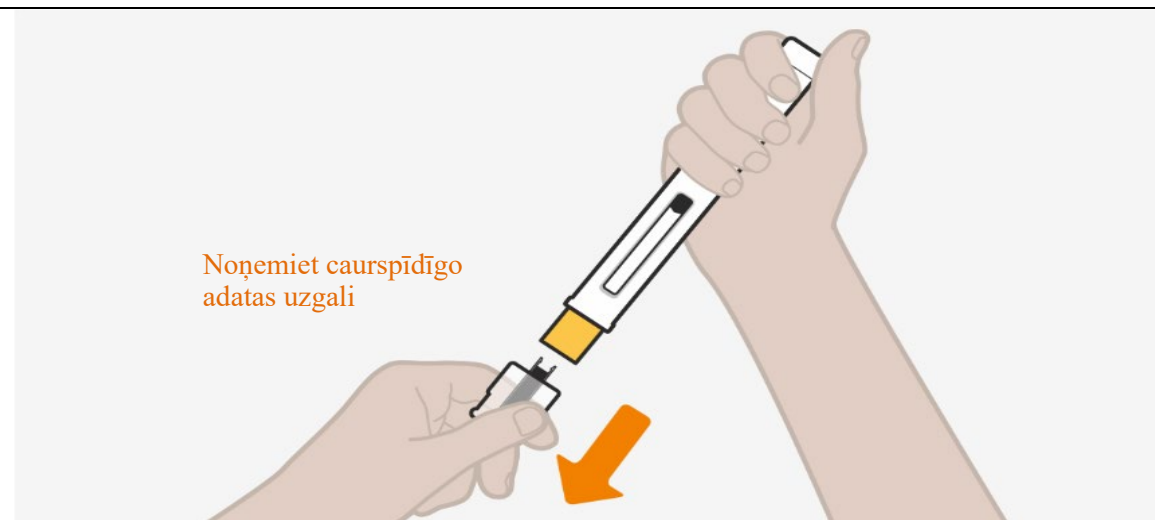


- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu, noslaukot ādu ar spirta salveti un ļaujot ādai nožūt.

Atkārtoti **nepieskarieties** injekcijas vietai, kamēr nav pabeigta injekcija.

Injicējiet zāles

6. Noņemiet caurspīdīgo adatas uzgali

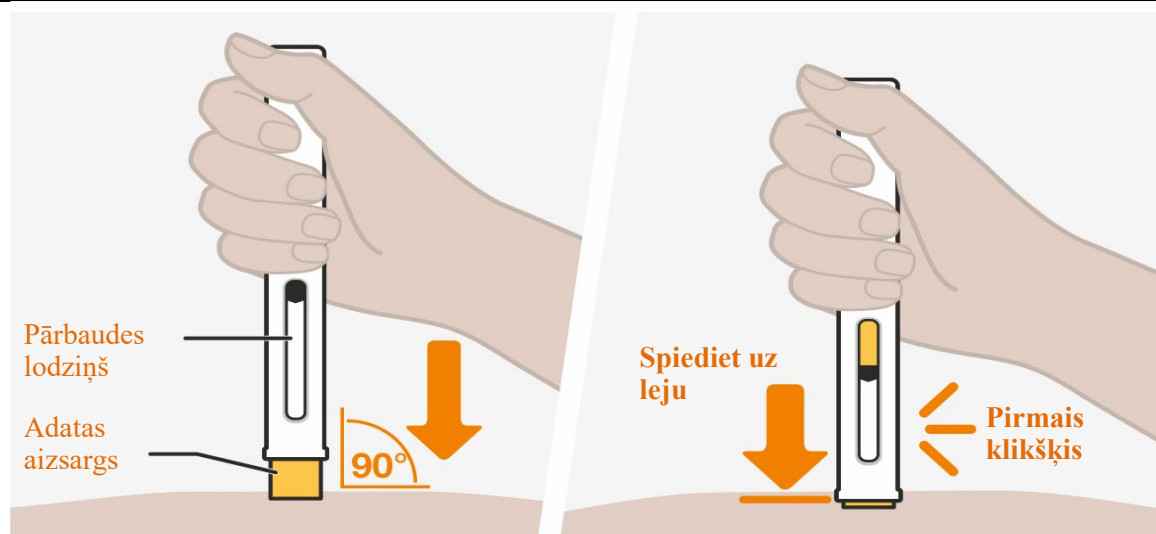


- Noņemiet no pildspalvveida pilnšļirces caurspīdīgo adatas uzgali, stingri pavelkot to taisni nost.
- Neuztraucieties, ja adatas galā redzat šķidruma pilienu. Tas ir normāli.
- Injicējiet zāles tūlīt pēc adatas uzgaļa noņemšanas, **vienmēr 5 minūšu laikā**.

Nepieskarieties dzeltenajam adatas aizsargam ar pirkstiem. Tā var pārāk ātri aktivizēt pildspalvveida pilnšļirci un savainoties ar adatu.

Pēc adatas uzgaļa noņemšanas to **nedrīkst likt atpakaļ** uz pildspalvveida pilnšļirces, jo tā var nejauši sākt injekciju.

7. Sāciet injekciju



- Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar pārbaudes lodziņu pret sevi, lai Jūs to varētu redzēt, un dzeltenajam adatas aizsargam jābūt vērstam uz leju.
- Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci taisni pret injekcijas vietu ar dzelteno adatas aizsargu pret ādas virsmu, kā parādīts attēlā.
- Lai sāktu injekciju, līdz galam nospiediet pildspalvveida pilnšļirci uz leju un turiet to uz leju pie ādas. Dzeltenais adatas aizsargs pavirzīsies uz augšu iekšā pildspalvveida pilnšļircē.
- Jums vajadzētu saklausīt pirmo klikšķi, kas sniedz Jums informāciju, ka injekcija ir sākusies.
- Kamēr Jūs saņemsiet zāļu devu, dzeltenais indikators pārbaudes lodziņā virzīsies uz leju.

Šajā posmā **neatceliet** pildspalvveida pilnšļirci nost no ādas, jo tādā gadījumā Jūs varat nesaņemt pilnu zāļu devu. Injekcijas pabeigšanai var būt nepieciešams līdz 15 sekundēm.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja dzeltenais adatas aizsargs nevirzās uz augšu, kā aprakstīts. Izmetiet to (skatīt 9. soli) un sāciet no jauna ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci.

8. Turiet pildspalvveida pilnšļirci vietā, lai pabeigtu injekciju



- Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci uz leju, kamēr saklausāt otro klikšķi un aizturis un dzeltenais indikators ir apstājušies un aizpilda pārbaudes lodziņu.

- Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci vietā, kamēr noskaitāt līdz 5. Tad paceliet pildspalvveida pilnšļirci nost no ādas.
- Ja **nesaklausāt** otro klikšķi:
 - pārbaudiet, vai pārbaudes lodziņš ir aizpildīts ar dzelteno indikatoru;
 - ja šaubāties, turiet pildspalvveida pilnšļirci uz leju vēl 15 sekundes, lai būtu droši, ka injekcija ir pabeigta.

Neatceliet pildspalvveida pilnšļirci, kamēr neesat pārliecināts, ka injekcija ir pabeigta.

- Injekcijas vietā Jūs varat pamanīt nelielu asiņu pilienu. Tas ir normāli. Ja nepieciešams, uz neilgu laiku piespiediet šajā vietā vates lodīti vai marli.

Neberzējiet injekcijas vietu.

Izmešana

9. Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci

- Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci un adatas uzgali atbilstoši vietējām prasībām. Ja nepieciešams, vaicājiet padomu ārstam vai farmaceitam.
- **Glabājiet izlietotās pildspalvveida pilnšļirces un adatu uzgaļus bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nucala 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrce

mepolizumabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nucala un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nucala lietošanas
3. Kā lietot Nucala
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nucala
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Detalizēti norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Nucala un kādam nolūkam to lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu **mepolizumabu**, kas ir *monoklonāla antivielā* – īpašs olbaltumvielu paveids, kas veidots tā, lai spētu organismā atpazīt specifisku mērķa vielu. Tas tiek izmantots **smagas astmas** un **EGPA** (eozinofila granulomatoze ar poliangiītu) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 6 gadiem. Tas tiek lietots arī **HRSarDP** (hroniska rinosinusīta ar deguna polīpiem) un **HES** (hipereozinofilijas sindroma) ārstēšanai pieaugušajiem.

Nucala aktīvā viela mepolizumabs bloķē olbaltumvielu *interleikīnu-5*. Bloķējot šīs olbaltumvielas iedarbību, tas ierobežo eozinofilo leukocītu veidošanos kaulu smadzenēs, tā samazinot eozinofilo leukocītu skaitu asinsritē un plaušās.

Smaga eozinofila astma

Dažiem cilvēkiem ar smagu astmu ir pārāk daudz *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu paveids) asinīs un plaušās. Šo traucējumu veidu sauc par *eozinofilu astmu*, un tas ir astmas veids, ko var ārstēt ar Nucala.

Nucala var mazināt astmas lēkmju skaitu, ja Jūs vai Jūsu bērns jau lietojat citas zāles, piemēram, lielas inhalējamo līdzekļu devas, bet šīs zāles nenodrošina labu astmas kontroli.

Ja Jūs lietojat zāles, ko dēvē par *perorāliem kortikosteroīdiem*, Nucala var arī palīdzēt mazināt to dienas devu, kāda Jums nepieciešama astmas kontrolei.

Hronisks rinosinusīts ar deguna polīpiem (HRSarDP)

HRSarDP ir stāvoklis, kad cilvēka asinīs un deguna un blakusdobumu gļotādās ir pārāk daudz eozinofilo leukocītu (balto asins šūnu veids). Tas var izraisīt tāds simptomus kā deguna aizlikums, ožas zudums un mīkstu želejveidīgu izaugumu (tos sauc par deguna polīpiem) veidošanos degunā.

Nucala asinīs samazina eozinofilo leukocītu skaitu un var samazināt polipu lielumu un deguna aizlikumu, kā arī palīdz izvairīties no deguna polipu operācijas.

Nucala var arī palīdzēt samazināt nepieciešamību simptomu kontrolei izmantot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus.

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

EGPA ir stāvoklis, kad cilvēka asinīs un audos ir pārāk daudz *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu veids) un vienlaikus ir noteikta *vaskulīta* forma. Tas nozīmē, ka cilvēkam ir asinsvadu iekaisums. Šī patoloģija parasti skar plaušas un blakusdobumus, tomēr bieži arī citus orgānus, piemēram, ādu, sirdi un nieres.

Nucala spēj kontrolēt un aizkavēt šo EGPA simptomu paasināšanos. Šīs zāles arī spēj palīdzēt samazināt simptomu kontrolei nepieciešamo *iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu* dienas devas

Hipereozinofilijas sindroms (HES)

Hipereozinofilijas sindroms (HES) ir stāvoklis, kam raksturīgs liels *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu veids) skaits asinīs. Šīs šūnas var izraisīt orgānu, īpaši sirds, plaušu, nervu un ādas, bojājumus. Nucala palīdz samazināt simptomus un aizkavēt slimības paasinājumus. Ja lietojat zāles, ko bieži sauc par *perorālajiem kortikosteroīdiem*, Nucala var arī palīdzēt samazināt to dienas devu, kas nepieciešama HES simptomu un paasinājumu kontrolei.

2. Kas Jums jāzina pirms Nucala lietošanas

Nelietojiet Nucala šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret mepolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
→ Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Astmas paasināšanās

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar Nucala rodas ar astmu saistītas nevēlamas blakusparādības vai arī var pastiprināties astma.

- **pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja pēc Nucala lietošanas uzsākšanas Jūsu astma aizvien netiek kontrolēta vai pastiprinās.

Alerģiskas reakcijas un reakcijas injekcijas vietā

Injicējot šī veida zāles (*monoklonālās antivielas*), var rasties smagas alerģiskas reakcijas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Ja Jums varētu būt bijusi līdzīga reakcija uz kādu injekciju vai zālēm,

- **pastāstiet to ārstam pirms Nucala ievadīšanas.**

Parazītu invāzijas

Nucala var novājināt Jūsu pretestības spējas parazītu izraisītām invāzijām. Ja Jums jau ir parazītu invāzija, tā jāizārstē pirms Nucala lietošanas uzsākšanas. Ja Jūs dzīvojat reģionā, kur šīs invāzijas ir bieži sastopamas vai arī Jūs ceļojat uz šādu reģionu,

- **konsultējieties ar ārstu**, ja domājat, ka tas varētu būt attiecināms uz Jums.

Bērni un pusaudži

Smaga eozinofila astma

Pilnšļirce nav paredzēta lietošanai **bērniem līdz 12 gadu vecumam** smagas eozinofilas astmas ārstēšanai. Par 6-11 gadus veciem bērniem sazinieties ar ārstu, kurš parakstīs ieteicamo Nucala devu, ko ievadīs medicīnas māsa vai ārsts.

HRSarDP

Šīs zāles nav paredzētas lietot **bērnu vai līdz 18 gadus vecu pusaudzū** HRSarDP ārstēšanai.

EGPA

Šīs zāles nav paredzētas EGPA ārstēšanai **bērniem līdz 6 gadu vecumam**.

HES

Šīs zāles nav paredzētas HES ārstēšanai **pusaudžiem vai bērniem līdz 18 gadu vecumam**.

Citas zāles un Nucala

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Citas zāles astmas, HRSarDP, EGPA vai HES ārstēšanai

- ✗ Pēc Nucala lietošanas uzsākšanas **pēkšņi nepārtrauciet lietot** Jūsu astmas, HRSarDP, EGPA vai HES ārstēšanai paredzētās zāles. Šo zāļu (īpaši to zāļu, ko dēvē par *kortikosteroīdiem*) lietošana jāpārtrauc pakāpeniski tiešā ārsta uzraudzībā un ņemot vērā Jūsu atbildes reakciju uz Nucala.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu**.

Nav zināms, vai Nucala sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. **Ja barojat bērnu ar krūti, Jums** pirms Nucala lietošanas **jākonsultējas ar ārstu**.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Nucala iespējamās blakusparādības varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Nucala satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Nucala

Nucala ievada zemādas injekcijas veidā (*subkutānas injekcijas veidā*).

Jūsu ārsts vai medicīnas māsa izlems, vai Jūs pats vai Jūsu aprūpētājs var injicēt Nucala. Ja tas būs atbilstoši, viņi nodrošinās apmācību, lai nodemonstrētu Jums vai Jūsu aprūpētājam pareizu Nucala lietošanu.

Nucala bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ir jāievada ārstam, medmāsai vai apmācītam aprūpētājam.

Smaga eozinofila astma

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir 100 mg. Jums ik pēc četrām nedēļām jāsaņem viena injekcija.

HRSarDP

Pieaugušajiem **ieteicamā deva** ir 100 mg. Jums ik pēc četrām nedēļām jāsaņem viena injekcija.

EGPA

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma **ieteicamā deva** ir 300 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām tiks veiktas trīs injekcijas.

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Bērni ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Ieteicamā deva ir 200 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet divas injekcijas.

Bērni ar ķermeņa masu < 40 kg

Ieteicamā deva ir 100 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet vienu injekciju.

Injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā citai no citas.

HES

Pieaugušajiem **ieteicamā deva** ir 300 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet trīs injekcijas.

Injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā citai no citas.

Norādījumi par pilnšļirces lietošanu ir šīs instrukcijas otrā pusē.

Ja esat lietojis Nucala vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat injicējis pārāk daudz Nucala, **konsultējieties ar ārstu.**

Ja kāda Nucala deva ir izlaista

Jums vai Jūsu aprūpētājam jāievada nākamā Nucala deva, tiklīdz Jūs par to atceraties. Ja neapjaušat, ka esat izlaidis vienu zāļu devu, lūdz pat laiku, kad jālieto nākamā deva, tad vienkārši injicējiet nākamo devu, kā plānots. Ja šaubāties par to, kā rīkoties, vaicājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Nucala terapijas pārtraukšana

Nepārtrauciet Nucala injekcijas, kamēr ārsts to neliek darīt. Nucala terapijas pārtraukšana vai apturēšana var izraisīt simptomu un lēkmju atjaunošanos.

Ja simptomi pastiprinās laikā, kad Jums veic Nucala injekcijas,

➔ sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nucala izraisītās blakusparādības parasti ir vieglas līdz vidēji smagas, bet dažkārt var būt būtiskas.

Alerģiskas reakcijas

Dažiem cilvēkiem var būt alerģiskas vai alerģijai līdzīgas reakcijas. Šīs reakcijas var būt bieži sastopamas (tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**). Tās parasti rodas dažu minūšu līdz stundu laikā pēc injekcijas, bet dažreiz simptomi var sākties pēc vairākām dienām.

Simptomi var būt šādi:

- saspringuma sajūta krūšu kurvī, klepus, apgrūtināta elpošana;
- ģībonis, reibonis, neskaidra sajūta galvā (asinsspiediena pazemināšanās dēļ);
- plakstiņu, sejas, lūpu, mēles vai mutes pietūkums;
- nātrene;

- izsitumi.
- ➔ Ja domājat, ka Jums vai Jūsu bērnam varētu būt šāda reakcija, **nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.**

Ja Jums varētu būt bijusi līdzīga reakcija pret kādu injekciju vai zālēm,

➔ **pastāstiet par to ārstam** pirms Nucala ievadīšanas Jums (vai Jūsu bērnam).

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži:

Var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem

- galvassāpes.

Bieži:

Var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem

- elpceļu infekcija, kuras simptomi var būt klepus un drudzis (augsta temperatūra);
- urīnceļu infekcija (asinis urīnā, sāpīga un bieža urinācija, drudzis, sāpes muguras lejasdaļā);
- sāpes vēdera augšdaļā (sāpes vēderā vai nepatīkama sajūta vēdera augšdaļā);
- drudzis (paaugstināta ķermeņa temperatūra);
- ekzēma (niezoši sarkani plankumi uz ādas);
- reakcija injekcijas vietā (sāpes, apsārtums, pietūkums, nieze un dedzinoša sajūta ādā injekcijas ievades vietas apvidū);
- muguras sāpes;
- artralģija (locītavu sāpes);
- faringīts (kakla sāpes);
- aizlikts deguns.

Retāk:

Var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem

- *herpes zoster* (jostas roze).

Reti:

Var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem

- smagas alerģiskas reakcijas (*anafilakse*).

➔ Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nucala

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Nucala pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nucala pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un neatvērtā kastītē līdz 7 dienām uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C), sargājot no gaismas. Ja zāles ir bijušas ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām, tās jāizmet.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nucala satur

Aktīvā viela ir mepolizumabs.

Katra 1 ml zāļu pilnšļircē satur 100 mg mepolizumaba.

Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80, dinātrijs edetāts, ūdens injekcijām.

Nucala ārējais izskats un iepakojums

Nucala tiek piegādāts 1 ml dzidra līdz opalescējoša bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena vai gaiši brūna šķīduma veidā vienreizējās lietošanas pilnšļircē.

Nucala ir pieejams iepakojumā pa 1 pilnšļirci vai vairāku kastīšu iepakojumos, kuros ir 3 x 1 pilnšļirce vai 9 x 1 pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Detalizēti norādījumi par 100 mg pilnšļirces izmantošanu

Zāles jāievada ik pēc četrām nedēļām.

Ievērojiet šos norādījumus par pilnšļirces lietošanu. Šo norādījumu neievērošana var ietekmēt pilnšļirces pareizu darbību. Jums arī jāsaņem apmācība par pilnšļirces lietošanu. Nucala pilnšļirci izmanto **tikai zāļu injicēšanai zemādā** (subkutāni).

Kā uzglabāt Nucala pilnšļirci

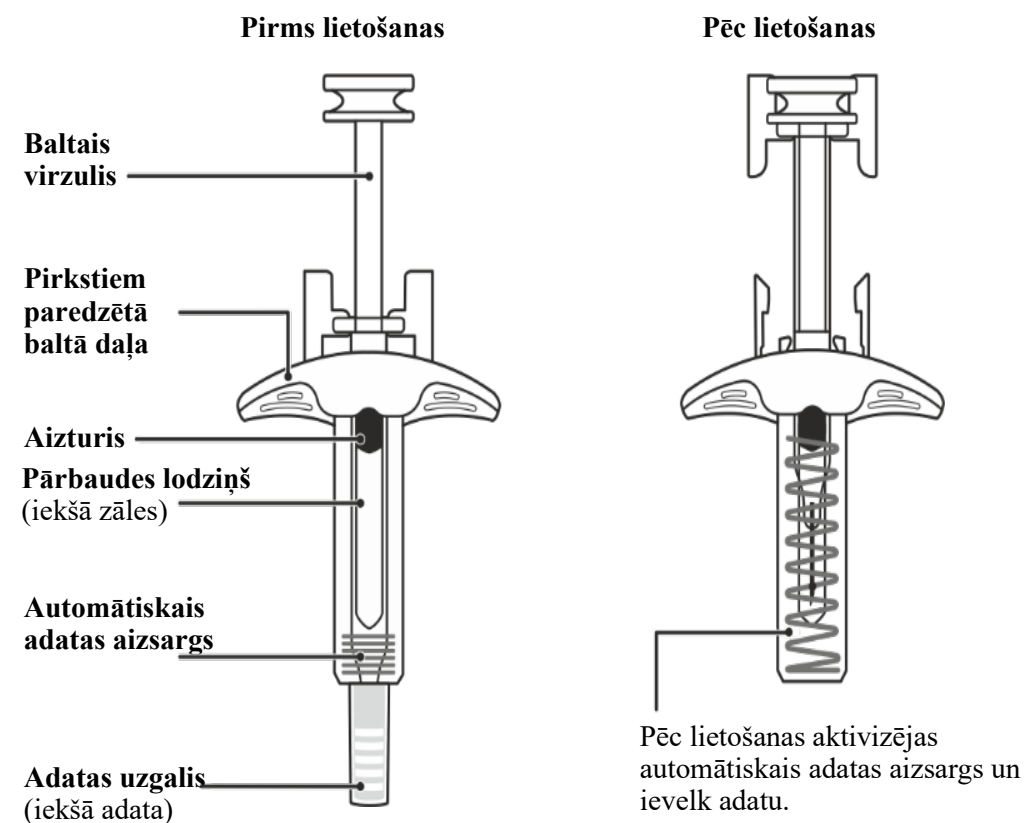
- Pirms lietošanas uzglabāt ledusskapī.
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja nepieciešams, pilnšļirci līdz 7 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, līdz 30°C, ja vien tā tiek glabāta oriģinālajā kartona kastītē. Ja pilnšļirce ir uzglabāta ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām, izmetiet to drošā veidā.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Pirms Nucala lietošanas

Pilnšļirci drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tā jāizmet.

- Nucala pilnšļirci **nedrīkst lietot** kopīgi ar citiem cilvēkiem.
- Šļirci **nedrīkst kratīt**.
- Šļirci **nedrīkst lietot**, ja tā ir bijusi nokritusi uz cietas virsmas.
- Šļirci **nedrīkst lietot**, ja tā izskatās bojāta.
- Aduņas **drīkst noņemt** tikai tieši pirms zāļu injicēšanas.

Iepazīstiet savu pilnšļirci



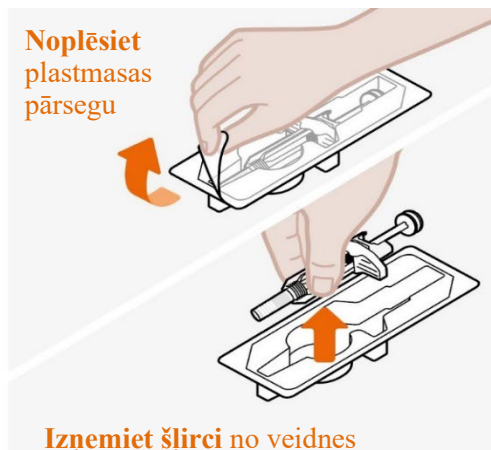
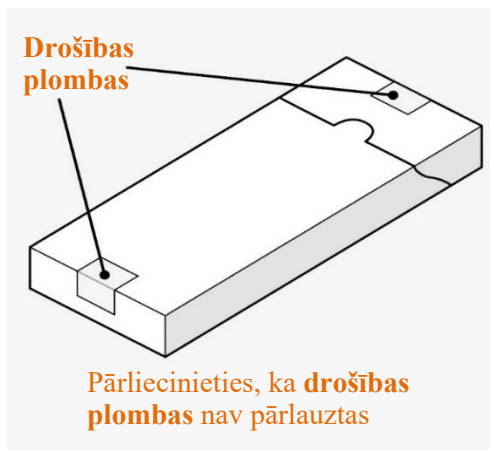
Sagatavošanās

1. Sagatavojiet nepieciešamās lietas

Atrodiet ērtu, labi apgaismotu un tīru virsmu. Pārliecinieties, ka Jums ir ērti pieejamas šādas lietas:

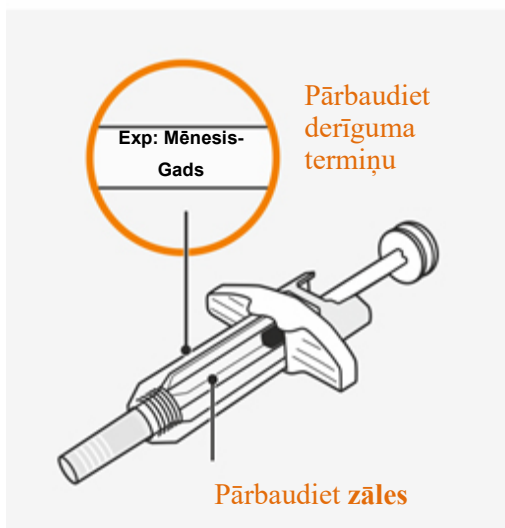
- Nucala pilnšļirce;
- spirta salvete (neietilpst komplektā);
- marles tampons vai vates lodīte (neietilpst komplektā).

2. Izņemiet pilnšļirci



- Izņemiet kastīti no ledusskapja. Pārbaudiet, vai drošības plombas nav pārlauztas.
 - Izņemiet no kastītes veidni.
 - Noplēsiet no veidnes pārsega plēvi.
 - Turot šļirci aiz vidusdaļas, uzmanīgi izņemiet to no veidnes.
 - Novietojiet šļirci uz tīras, līdzenas virsmas istabas temperatūrā, atstatu no tiešiem saules stariem un bērniem nepieejamā vietā.
- Nelietojiet šļirci, ja ir pārlauzta drošības plomba uz kastītes.
Šajā posmā **nenovietojiet** adatas uzgali.

3. Pārbaudiet un nogaidiet 30 minūtes pirms lietošanas



- Pārbaudiet derīguma termiņu uz šļirces etiķetes.
- Paskatieties pārbaudes lodziņā, lai pārliecinātos, vai šķidrums ir dzidrs (bez duļķēm vai daļiņām) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens vai gaiši brūns.
- Ir normāli redzēt vienu vai vairākus gaisa pūslīšus.
- Vismaz 30 minūtes (bet ne ilgāk kā 8 stundas) pirms lietošanas ļaujiet šļircei sasilt līdz istabas temperatūrai.

Nelietojiet zāles, ja ir beidzies to derīguma termiņš.

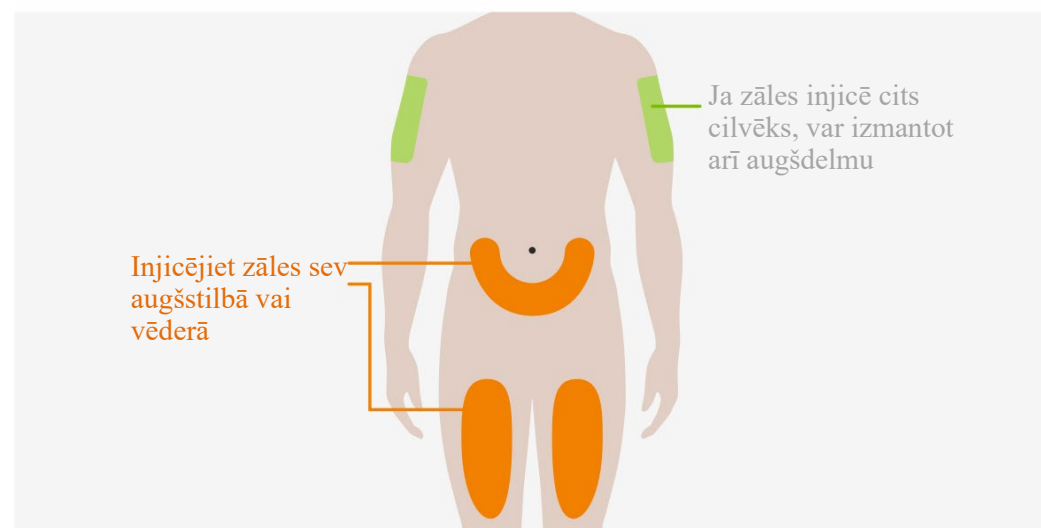
Nesildiet šļirci mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešos saules staros.

Neinjicējiet zāles, ja šķidrums izskatās duļķains vai mainījis krāsu, vai ja tajā ir daļiņas.

Nelietojiet šļirci, ja tā ir atradies ārpus kastītes ilgāk par 8 stundām.

Šajā posmā **nenovietojiet** adatas uzgali.

4. Izvēlieties injekcijas vietu

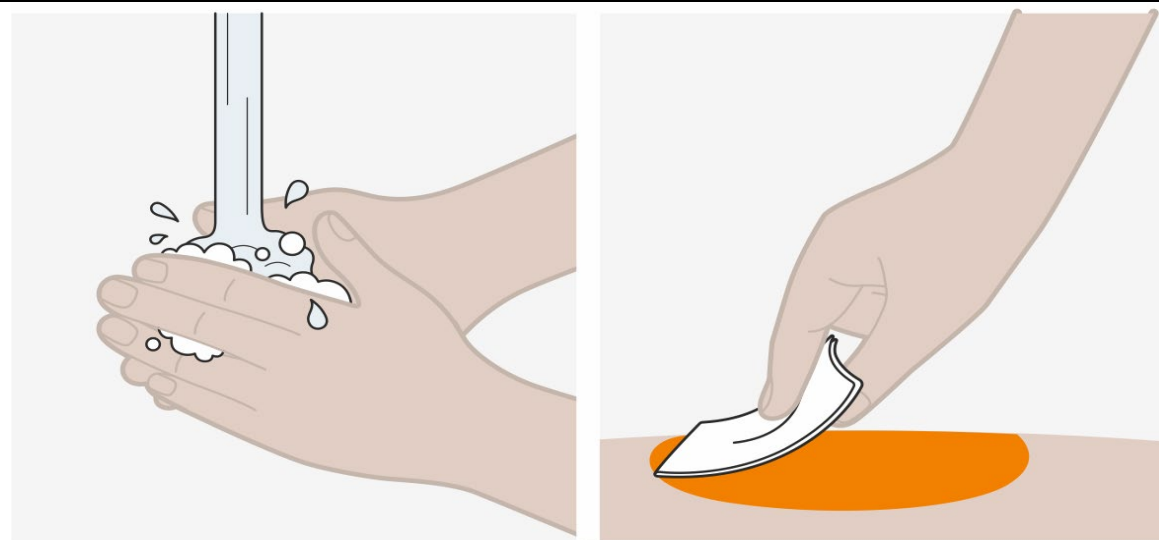


- Jūs varat injicēt Nucala sev augšstilbā vai vēderā.
- Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu.
- Ja devas ievadīšanai ir nepieciešama vairāk nekā viena injekcija, injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā citai no citas.

Neinjicējiet vietā, kur āda ir ar asinsizplūdumu, jutīga, apsārtusi vai cieta.

Neinjicējiet 5 cm zonā ap nabu.

5. Notīriet injekcijas vietu



- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu, noslaukot ādu ar spirta salveti un ļaujot ādai nožūt.

Atkārtoti **nepieskarieties** injekcijas vietai, kamēr nav pabeigta injekcija.

Injicējiet zāles

6. Noņemiet adatas uzgali



- Noņemiet no šļirces adatas uzgali, stingri pavelkot to taisni nost un roku izstiepjot prom no adatas gala (kā parādīts attēlā). Lai noņemtu adatas uzgali, to var nākties vilkt samērā spēcīgi.
- **Neuztraucieties**, ja adatas galā redzat šķidruma pilienu. Tas ir normāli.
- Injicējiet zāles tūlīt pēc adatas uzgaļa noņemšanas, **vienmēr 5 minūšu laikā**.

Nepieskarieties ar adatu nevienai virsmai.

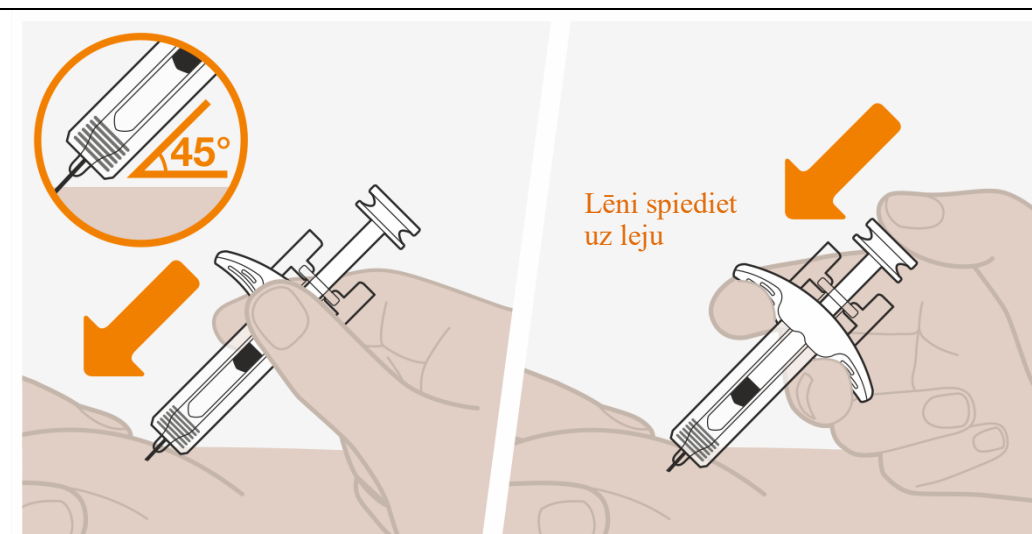
Nepieskarieties adatai.

Šajā posmā **nepieskarieties virzulim**, jo Jūs varat nejauši izspiest ārā šķidrumu, un tad Jūs nesaņemsiet pilnu devu.

Neizspiediet no šļirces gaisa pūslīšus.

Pēc adatas uzgaļa noņemšanas to **nedrīkst likt atpakaļ** uz šļirces. Tā var savainoties ar adatu.

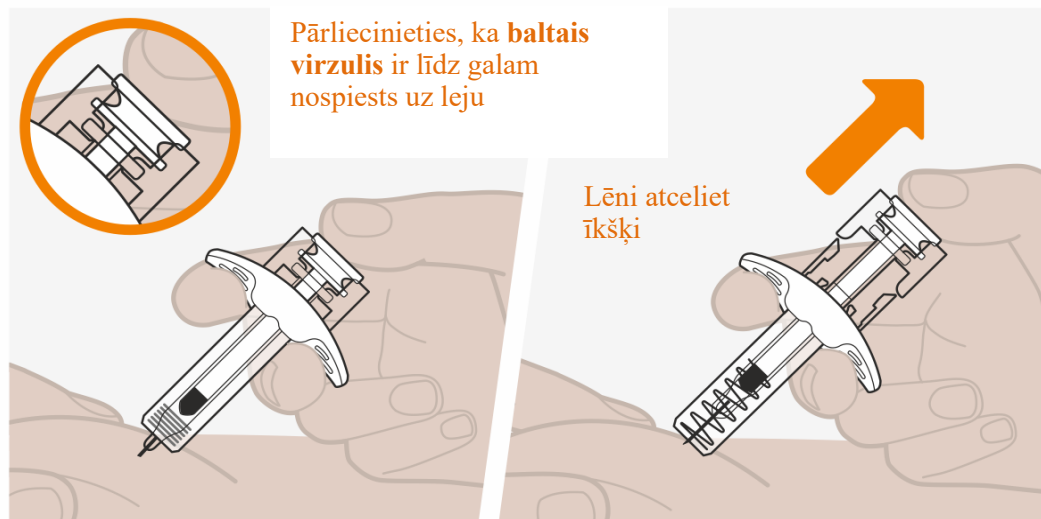
7. Sāciet injekciju



- Ar roku satveriet ādu injekcijas vietā.

- Turiet ādu satvertu visā injekcijas laikā.
- Visā garumā ievadiet adatu satvertajā ādā 45 grādu leņķī, kā parādīts attēlā.
- Virziet īkšķi uz virzuli un novietojiet pirkstus uz pirkstiem paredzētās baltās daļas, kā parādīts attēlā.
- Lēni spiediet virzuli uz leju, lai injicētu pilnu devu.

8. Pabeidziet injekciju



- Raugieties, lai virzulis būtu līdz galam nospiests uz leju, līdz aizturis sasniedz šļirces apakšu un viss šķīdums ir injicēts.
- Lēni atceliet īkšķi. Tas ļaus virzulim atgriezties, un adatu ievilksies (pavirzīsies uz augšu) iekšā šļirces korpusā.
- Pēc injekcijas pabeigšanas atlaidiet satverto ādu.
- Injekcijas vietā Jūs varat pamanīt nelielu asiņu pilienu. Tas ir normāli. Ja nepieciešams, uz neilgu laiku piespiediet šajā vietā vates lodīti vai marli.
- **Nelieciet** adatas uzgali atpakaļ uz šļirces.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

Izmešana

9. Izmetiet izlietoto šļirci

- Izmetiet izlietoto šļirci un adatas uzgali atbilstoši vietējām prasībām. Ja nepieciešams, vaicājiat padomu ārstam vai farmaceitam.
- **Glabājiat** izlietotās šļirces un adatu uzgaļus bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nucala 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

mepolizumabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir nozīmētas Jūsu aprūpējamajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šo cilvēku slimības pazīmes ir līdzīgas tām, kas ir Jūsu aprūpējamajam bērnam.
- Ja bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nucala un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nucala lietošanas
3. Kā lietot Nucala
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nucala
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Detalizēti norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Nucala un kādam nolūkam to lieto

Nucala satur aktīvo vielu **mepolizumabu**, kas ir *monoklonāla antiViela* - īpašs olbaltumvielu paveids, kas veidots tā, lai spētu organismā atpazīt specifisku mērķa vielu. Tas tiek izmantots **smagas astmas** ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 6 gadiem.

Dažiem cilvēkiem ar smagu astmu ir pārkāpums daudz *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu paveids) asinīs un plaušās. Šo traucējumu veidu sauc par *eozinofilu astmu*, un tas ir astmas veids, ko var ārstēt ar Nucala.

Nucala var samazināt astmas lēkmju skaitu, ja bērns jau lieto kādas zāles, piemēram, lielas inhalējamo līdzekļu devas, bet šīs zāles nenodrošina labu astmas kontroli.

Ja bērns lieto tā saucamos *iekšķīgi lietojamās kortikosteroīdus*, Nucala var arī palīdzēt samazināt astmas kontrolei nepieciešamās dienas devas.

Nucala aktīvā viela mepolizumabs bloķē olbaltumvielu *interleikīnu-5*. Bloķējot šīs olbaltumvielas iedarbību, tas ierobežo eozinofilo leukocītu veidošanos kaulu smadzenēs, tā samazinot eozinofilo leukocītu skaitu asinsritē un plaušās.

2. Kas Jums jāzina pirms Nucala lietošanas

Nelietojiet Nucala šādos gadījumos:

- ja bērnam, par kuru rūpējaties, ir **alerģija** pret mepolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

➔ Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz bērnu, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Astmas paasināšanās

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar Nucala rodas ar astmu saistītas nevēlamas blakusparādības vai arī var pastiprināties astma.

- ➔ **pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja pēc Nucala lietošanas uzsākšanas bērna astma aizvien netiek kontrolēta vai sāk pastiprināties.

Alerģiskas reakcijas un reakcijas injekcijas vietā

Injicējot šī veida zāles (*monoklonālās antivielas*), var rasties smagas alerģiskas reakcijas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Ja bērnam varētu būt bijusi līdzīga reakcija pret kādu injekciju vai zālēm,

- ➔ **pastāstiet to ārstam pirms Nucala ievadīšanas.**

Parazītu invāzijas

Nucala var novājināt bērna pretestības spējas pret parazītu izraisītām invāzijām. Ja viņam jau ir parazītu invāzija, tā jāizārstē pirms Nucala lietošanas uzsākšanas. Ja bērns dzīvo reģionā, kur šīs invāzijas ir bieži sastopamas vai arī bērns ceļo uz šādu reģionu,

- ➔ **konsultējieties ar ārstu**, ja domājat, ka tas varētu būt attiecināms uz bērnu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas **bērniem līdz 6 gadu vecumam**.

Citas zāles un Nucala

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Citas zāles astmas ārstēšanai

- ✗ Kad bērns ir sācis saņemt Nucala, **nav atļauts pēkšņi pārtraukt** profilaksei nepieciešamo zāļu lietošanu. Šo zāļu (īpaši to zāļu, ko dēvē par *iekšķīgi lietojamiem kortikosteroīdiem*) lietošana jāpārtrauc pakāpeniski tiešā ārsta uzraudzībā un ņemot vērā bērna atbildes reakciju pret Nucala.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecēm un sievietēm, kuras domā, ka viņām var būt iestājusies grūtniecība, un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas **jākonsultējas ar ārstu**.

Nav zināms, vai Nucala sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. **Pacientēm, kuras baro ar krūti**, pirms Nucala lietošanas **jākonsultējas ar ārstu**.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Nucala iespējamās blakusparādības varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Nucala satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 40 mg devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Nucala

Nucala ievada zemādas injekcijas veidā (*subkutānas injekcijas veidā*).

Jūsu ārsts vai medicīnas māsa izlems, vai Jūs varat injicēt Nucala bērnam, kuru aprūpējat. Ja tas būs atbilstoši, viņi nodrošinās apmācību, lai nodemonstrētu Jums pareizu Nucala lietošanu.

Ieteicamā deva 6–11 gadus veciem bērniem ir 40 mg. Jums ik pēc četrām nedēļām jāizdara viena injekcija.

Norādījumi par pilnšļirces lietošanu ir šīs instrukcijas otrā pusē.

Ja esat lietojis Nucala vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat injicējis pārāk daudz Nucala, **konsultējieties ar ārstu.**

Ja kāda Nucala deva ir izlaista

Nākamā Nucala deva jāievada, tiklīdz Jūs par to atceraties. Ja neapjaušat, ka esat izlaidis vienu zāļu devu, līdz pat laikam, kad jālieto nākamā deva, tad vienkārši injicējiet nākamo devu, kā plānots. Ja šaubāties par to, kā rīkoties, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Nucala terapijas pārtraukšana

Nepārtrauciet Nucala injekcijas, kamēr ārsts to neliiek darīt. Nucala terapijas pārtraukšana vai apturēšana bērnam var izraisīt astmas simptomu un lēkmju atjaunošanos.

Ja bērna astmas simptomi pastiprinās laikā, kad viņš saņem Nucala injekcijas:

➔ piezvaniet ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nucala izraisītās blakusparādības parasti ir vieglas līdz vidēji smagas, bet dažkārt var būt būtiskas.

Alerģiskas reakcijas

Dažiem cilvēkiem var būt alerģiskas vai alerģijai līdzīgas reakcijas. Šīs reakcijas var būt bieži sastopamas (tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**). Tās parasti rodas dažu minūšu līdz stundu laikā pēc injekcijas, bet dažreiz simptomi var sākties pēc vairākām dienām.

Simptomi var būt šādi:

- saspringuma sajūta krūšu kurvī, klepus, apgrūtināta elpošana;
- ģībonis, reibonis, neskaidra sajūta galvā (asinsspiediena pazemināšanās dēļ);
- plakstiņu, sejas, lūpu, mēles vai mutes pietūkums;
- nātrene;
- izsitumi.

➔ Ja domājat, ka bērnam varētu būt šāda reakcija, **nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.**

Ja bērnam varētu būt bijusi līdzīga reakcija pret kādu injekciju vai zālēm,

➔ **pastāstiet par to ārstam** pirms Nucala ievadīšanas bērnam.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži:

Var rasties **vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem**

- galvassāpes.

Bieži:

Var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**

- elpceļu infekcija, kuras simptomi var būt klepus un drudzis (augsta temperatūra);
- urīnceļu infekcija (asinis urīnā, sāpīga un bieža urinācija, drudzis, sāpes muguras lejasdaļā);
- sāpes vēdera augšdaļā (sāpes vēderā vai nepatīkama sajūta vēdera augšdaļā);
- drudzis (paaugstināta ķermeņa temperatūra);
- ekzēma (niezoši sarkani plankumi uz ādas);
- reakcija injekcijas vietā (sāpes, apsārtums, pietūkums, nieze un dedzinoša sajūta ādā injekcijas ievades vietas apvidū);
- muguras sāpes;

- artralģija (locītavu sāpes);
- faringīts (kakla sāpes);
- aizlikts deguns.

Retāk:

Var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem

- *herpes zoster* (jostas roze).

Reti:

Var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem

- smagas alerģiskas reakcijas (*anafilakse*).

➔ Ja bērnam rodas kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nucala

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Nucala pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nucala pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un neatvērtā kastītē līdz 7 dienām uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C), sargājot no gaismas. Ja zāles ir bijušas ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām, tās jāizmet.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nucala satur

Aktīvā viela ir mepolizumabs.

Katra 0,4 ml zāļu pilnšļirce satur 40 mg mepolizumaba.

Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80, dinātrija edetāts, ūdens injekcijām.

Nucala ārējais izskats un iepakojums

Nucala tiek piegādāts 0,4 ml dzidra līdz opalescējoša bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena vai gaiši brūna šķīduma veidā vienreizējās lietošanas pilnšļircē.

Nucala ir pieejams iepakojumā pa 1 pilnšļircei vai vairāku kastīšu iepakojumos, kuros ir 3 x 1 pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Detalizēti norādījumi par 40 mg pilnšļirces izmantošanu

Zāles jāievada ik pēc četrām nedēļām.

Ievērojiet šos norādījumus par pilnšļirces lietošanu. Šo norādījumu neievērošana var ietekmēt pilnšļirces pareizu darbību. Jums arī jāsaņem apmācība par pilnšļirces lietošanu. Nucala pilnšļirci izmanto **tikai zāļu injicēšanai zemādā** (subkutāni).

Kā uzglabāt Nucala

- Pirms lietošanas uzglabāt ledusskapī.
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja nepieciešams, pilnšļirci oriģinālajā kastītē ne ilgāk kā septiņas dienas drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja istabas temperatūrā līdz 30 °C. Ja pilnšļirce ir uzglabāta ārpus ledusskapja ilgāk par septiņām dienām, izmetiet to drošā veidā.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C

Pirms Nucala lietošanas

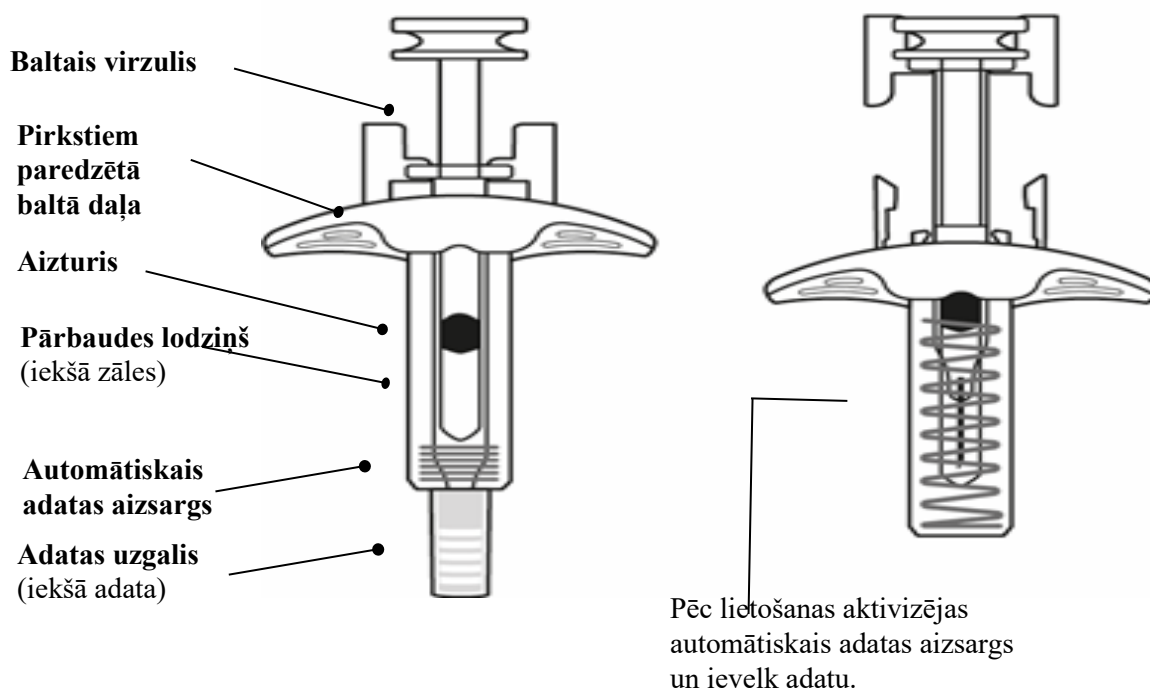
Pilnšļirci drīkst izmantot tikai vienreiz, pēc tam tā ir jāizmet.

- **Nedodiet** Nucala pilnšļirci citiem cilvēkiem.
- Šļirci **nedrīkst kratīt**.
- Šļirci **nedrīkst lietot**, ja tā ir bijusi nokritusi uz cietas virsmas.
- Šļirci **nedrīkst lietot**, ja tā izskatās bojāta.
- Adatas uzgali **drīkst noņemt tikai** tieši pirms zāļu injicēšanas.

Iepazīstiet savu pilnšļirci

Pirms lietošanas

Pēc lietošanas



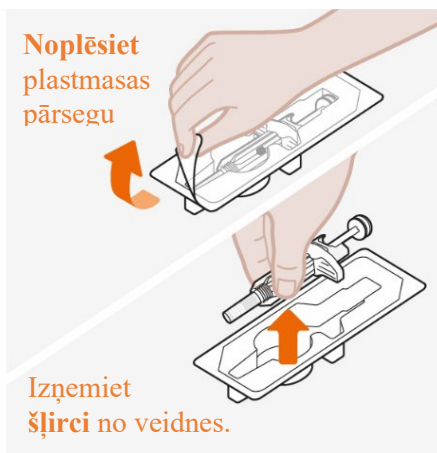
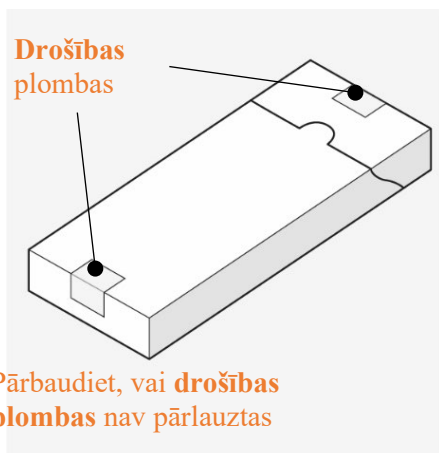
Sagatavošanās

1. Sagatavojiet nepieciešamās lietas

Atrodiet ērtu, labi apgaismotu un tīru virsmu. Pārlicinieties, ka Jums ir ērti pieejamas šādas lietas:

- Nucala pilnšļirce;
- spirta salvete (neietilpst komplektā);
- marles tampons vai vates lodīte (neietilpst komplektā).

2. Izņemiet pilnšļirci

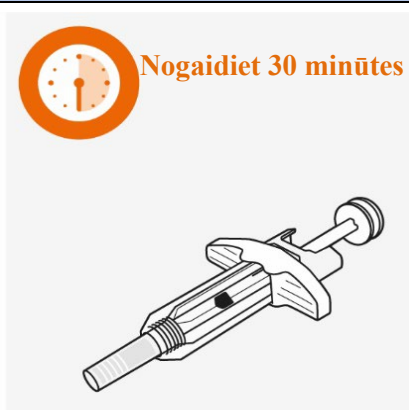
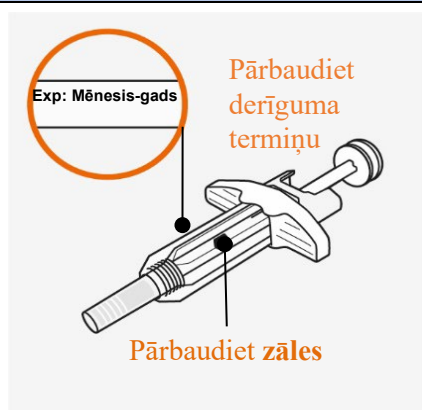


- Izņemiet kastīti no ledusskapja. Pārbaudiet, vai drošības plombas nav pārlauztas.
- Izņemiet no kastītes veidni.
- Noplēšiet no veidnes pārsegu plēvi.
- Turot šļirci aiz vidusdaļas, uzmanīgi izņemiet to no veidnes.
- Novietojiet šļirci uz tīras, līdzenas virsmas istabas temperatūrā, atstatu no tiešiem saules stariem un bērniem nepieejamā vietā.

Nelietojiet šļirci, ja ir pārlauzta drošības plomba uz kastītes.

Šajā posmā **nenovietojiet** adatas uzgali.

3. Pārbaudiet un nogaidiet 30 minūtes pirms lietošanas



- Pārbaudiet derīguma termiņu uz šļirces etiķetes.
- Paskatieties pārbaudes lodziņā, lai pārlicinātos, vai šķidrums ir dzidrs (bez duļķēm vai daļiņām) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens vai gaiši brūns.
- Ir normāli redzēt vienu vai vairākus gaisa pūslīšus.
- Vismaz 30 minūtes (bet ne ilgāk kā 8 stundas) pirms lietošanas ļaujiet šļircei sasilt līdz istabas temperatūrai.

Nelietojiet zāles, ja ir beidzies to derīguma termiņš.

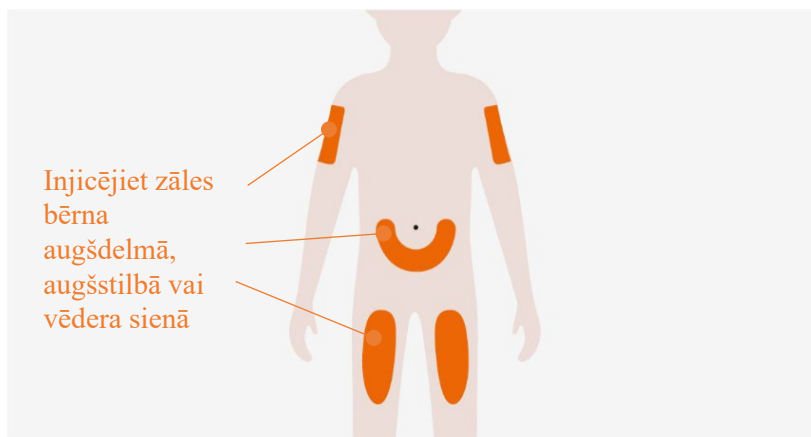
Nesildiet šļirci mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešos saules staros.

Neinjicējiet zāles, ja šķidrums izskatās duļķains vai mainījis krāsu, vai ja tajā ir daļiņas.

Nelietojiet šļirci, ja tā ir atradusies ārpus kastītes ilgāk par 8 stundām.

Šajā posmā **neņemiet** adatas uzgali.

4. Izvēlieties injekcijas vietu

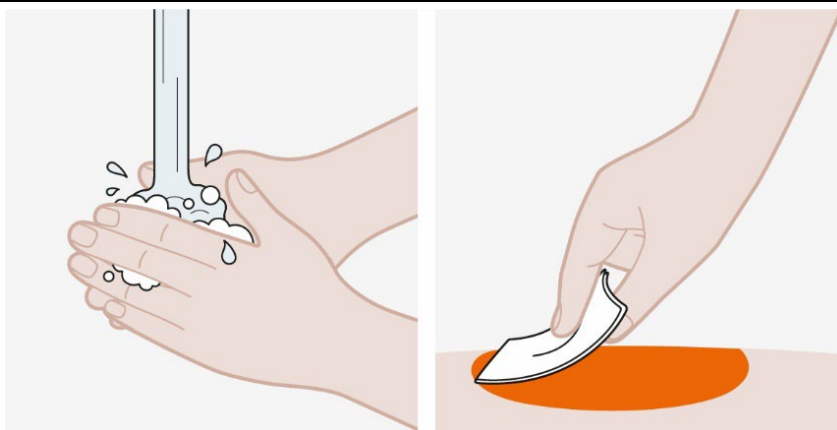


- Nucala varat injicēt aprūpējamā bērna augšdelmā, vēdera sienā vai augšstilbā.

Neinjicējiet vietā, kur āda ir ar asinsizplūdumu, jutīga, apsārtusi vai cieta.

Neinjicējiet 5 cm zonā ap nabu.

5. Notīriet injekcijas vietu



- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu, noslaukot ādu ar spirta salveti un ļaujot ādai nožūt.

Atkārtoti **nepieskarieties** injekcijas vietai, kamēr nav pabeigta injekcija.

Zāļu injicēšana

6. Noņemiet adatas uzgali



- Noņemiet no šļirces adatas uzgali, stingri pavelkot to taisni nost un roku izstiepjot prom no adatas gala (kā parādīts attēlā). Lai noņemtu adatas uzgali, to var nākties vilkt samērā spēcīgi.
- **Neuztraucieties**, ja adatas galā redzat šķidruma pilienu. Tas ir normāli.
- Injicējiet zāles tūlīt pēc adatas uzgaļa noņemšanas, **vienmēr 5 minūšu laikā**.

Nepieskarieties ar adatu nevienai virsmai.

Nepieskarieties adatai.

Šajā posmā **nepieskarieties** virzuli, jo Jūs varat nejauši izspiest ārā šķidrumu, un tad Jūs nesaņemsiet pilnu devu.

Neizspiediet no šļirces gaisa pūslīšus.

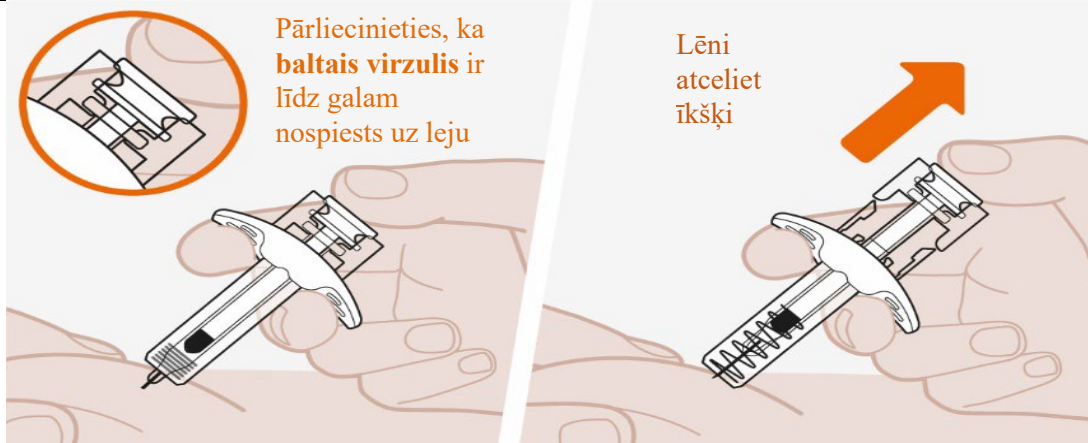
Pēc adatas uzgaļa noņemšanas to **nedrīkst likt atpakaļ** uz šļirces. Tā var savainoties ar adatu.

7. Sāciet injekciju



- Ar brīvo roku satveriet ādu ap injekcijas vietu. Turiet ādu satvertu visā injekcijas laikā.
- Visā garumā ievadiet adatu satvertajā ādā 45 grādu leņķī, kā parādīts attēlā.
- Virziet īkšķi uz virzuli un novietojiet pirkstus uz pirkstiem paredzētās baltās daļas, kā parādīts attēlā.
- Lēni spiediet virzuli uz leju, lai injicētu pilnu devu.

8. Pabeidziet injekciju



- Raugieties, lai virzulis būtu līdz galam nospiests uz leju, līdz aizturis sasniedz šļirces apakšu un viss šķīdums ir injicēts.
- Lēni atceliet īkšķi. Tas ļaus virzulim atgriezties, un adatas ievilksies (pavirzīsies uz augšu) iekšā šļirces korpusā.
- Pēc injekcijas pabeigšanas atlaidiet satverto ādu.
- Injekcijas vietā Jūs varat pamanīt nelielu asiņu pilienu. Tas ir normāli. Ja nepieciešams, uz neilgu laiku piespiediet šajā vietā vates lodīti vai marli.
- **Nelieciet** adatas uzgali atpakaļ uz šļirces.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

Izmešana

9. Izmetiet izlietoto šļirci

- Izmetiet izlietoto šļirci un adatas uzgali atbilstoši vietējām prasībām. Ja nepieciešams, vaicājiet padomu ārstam vai farmaceitam.
- **Uzglabājiet izlietotās šļirces un adatu uzgaļus bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nucala 100 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai *mepolizumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nucala un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nucala lietošanas
3. Kā lietot Nucala
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nucala
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Detalizēti norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Nucala un kādam nolūkam to lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu **mepolizumabu**, kas ir *monoklonāla antivielā* - īpašs olbaltumvielu paveids, kas veidots tā, lai spētu organismā atpazīt specifisku mērķa vielu. Tas tiek izmantots **smagas astmas** un **EGPA** (eozinofila granulomatoze ar poliangiītu) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 6 gadiem. Tas tiek lietots arī **HRSarDP** (hroniska rinosinusīta ar deguna polipiem) un **HES** (hipereozinofilijas sindroma) ārstēšanai pieaugušajiem.

Nucala aktīvā viela mepolizumabs bloķē olbaltumvielu *interleikīnu-5*. Bloķējot šīs olbaltumvielas iedarbību, tas ierobežo eozinofilo leukocītu veidošanos kaulu smadzenēs, tā samazinot eozinofilo leukocītu skaitu asinsritē un plaušās.

Smaga eozinofila astma

Dažiem cilvēkiem ar smagu astmu ir pārāk daudz *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu paveids) asinīs un plaušās. Šo traucējumu veidu sauc par *eozinofīlu astmu*, un tas ir astmas veids, ko var ārstēt ar Nucala.

Nucala var mazināt astmas lēkmju skaitu, ja Jūs vai Jūsu bērns jau lietojat citas zāles, piemēram, lielas inhalējamo līdzekļu devas, bet šīs zāles nenodrošina labu astmas kontroli.

Ja Jūs lietojat zāles, ko dēvē par *perorāliem kortikosteroīdiem*, Nucala var arī palīdzēt mazināt to dienas devu, kāda Jums nepieciešama astmas kontrolei.

Hronisks rinosinusīts ar deguna polipiem (HRSarDP)

HRSarDP ir stāvoklis, kad cilvēka asinīs un deguna un blakusdobumu gļotādās ir pārāk daudz *eozinofilo leukocītu* (balto asins šūnu veids). Tas var izraisīt tādus simptomus kā deguna aizlikums, ožas zudums un mīkstu želejveidīgu izaugumu (tos sauc par deguna polipiem) veidošanos degunā.

Nucala asinīs samazina eozinofilo leukocītu skaitu, var samazināt polipu lielumu un deguna aizlikumu, kā arī palīdz izvairīties no deguna polipu operācijas.

Nucala var arī palīdzēt samazināt nepieciešamību simptomu kontrolei izmantot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus.

Eozinofila granulomatoze ar poliangiītu (EGPA)

EGPA ir stāvoklis, kad cilvēka asinīs un audos ir pārāk daudz *eozinofilo leikocītu* (balto asins šūnu veids) un vienlaikus ir noteikta *vaskulīta* forma. Tas nozīmē, ka cilvēkam ir asinsvadu iekaisums. Šī patoloģija parasti skar plaušas un blakusdobumus, tomēr bieži arī citus orgānus, piemēram, ādu, sirdi un nieres.

Nucala spēj kontrolēt un aizkavēt šo EGPA simptomu paasināšanos. Šīs zāles arī spēj palīdzēt samazināt simptomu kontrolei nepieciešamo *iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu* dienas devas.

Hipereozinofilijas sindroms (HES)

Hipereozinofilijas sindroms (HES) ir stāvoklis, kam raksturīgs liels *eozinofilo leikocītu* (balto asins šūnu veids) skaits asinīs. Šīs šūnas var izraisīt orgānu, īpaši sirds, plaušu, nervu un ādas, bojājumus.

Nucala palīdz vājināt simptomus un aizkavēt slimības paasinājumus. Ja lietojat zāles, ko bieži sauc par *perorālajiem kortikosteroīdiem*, Nucala var arī palīdzēt samazināt to dienas devu, kas nepieciešama HES simptomu un paasinājumu kontrolei.

2. Kas Jums jāzina pirms Nucala lietošanas

Nelietojiet Nucala šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret mepolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
→ Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Astmas paasināšanās

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar Nucala rodas ar astmu saistītas nevēlamas blakusparādības vai arī var pastiprināties astma.

- **Pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja pēc Nucala lietošanas uzsākšanas Jūsu astma aizvien netiek kontrolēta vai pastiprinās.

Alerģiskas reakcijas un reakcijas injekcijas vietā

Injicējot šī veida zāles (*monoklonālās antivielas*), var rasties smagas alerģiskas reakcijas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Ja Jums varētu būt bijusi līdzīga reakcija uz kādu injekciju vai zālēm,

- **pastāstiet to ārstam pirms Nucala ievadīšanas.**

Parazītu invāzijas

Nucala var novājināt Jūsu pretestības spējas parazītu izraisītām invāzijām. Ja Jums jau ir parazītu invāzija, tā jāizārstē pirms Nucala lietošanas uzsākšanas. Ja Jūs dzīvojat reģionā, kur šīs invāzijas ir bieži sastopamas vai arī Jūs ceļojat uz šādu reģionu,

- **konsultējieties ar ārstu**, ja domājat, ka tas varētu būt attiecināms uz Jums.

Bērni

Smaga eozinofila astma un EGPA

Šīs zāles nav paredzētas **bērniem līdz 6 gadu vecumam** smagas eozinofilas astmas vai EGPA ārstēšanai.

HRSarDP un HES

Šīs zāles nav paredzētas HRSarDP vai HES ārstēšanai **pusaudžiem vai bērniem līdz 18 gadu vecumam.**

Citas zāles un Nucala

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Citas zāles astmas, HRSarDP, EGPA vai HES ārstēšanai

- ✗ Pēc Nucala lietošanas uzsākšanas **pēkšņi nepārtrauciet lietot** Jūsu astmas, HRSarDP, EGPA vai HES ārstēšanai paredzētās zāles. Šo zāļu (īpaši to zāļu, ko dēvē par *kortikosteroīdiem*) lietošana jāpārtrauc pakāpeniski tiešā ārsta uzraudzībā un ņemot vērā Jūsu atbildes reakciju uz Nucala.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu**.

Nav zināms, vai Nucala sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. **Ja barojat bērnu ar krūti, Jums** pirms Nucala lietošanas **jākonsultējas ar ārstu**.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Nucala iespējamās blakusparādības varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Nucala satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Nucala

Nucala Jums ievada ārsts, medmāsa vai veselības aprūpes speciālists zemādas (subkutānas) injekcijas veidā.

Smaga eozinofila astma

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem ir 100 mg. Jums veiks vienu injekciju ik pēc četrām nedēļām.

Bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Ieteicamā deva ir 40 mg. Jums ievadīs 1 injekciju ik pēc četrām nedēļām.

HRSarDP

Pieaugušajiem

Ieteicamā deva ir 100 mg. Jums ik pēc četrām nedēļām jāsaņem viena injekcija.

EGPA

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma

Ieteicamā deva ir 300 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet trīs injekcijas.

Bērni vecumā 6 līdz 11 gadiem

Bērni ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Ieteicamā deva ir 200 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet divas injekcijas.

Bērni ar ķermeņa masu < 40 kg

Ieteicamā deva ir 100 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet vienu injekciju.

Injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā citai no citas.

HES

Pieaugušie

Pieaugušajiem **ieteicamā deva** ir 300 mg. Jūs ik pēc četrām nedēļām saņemsiet trīs injekcijas.

Injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā citai no citas.

Ja kāda Nucala deva ir izlaista

Sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, cik drīz vien iespējams, lai vienotos par apmeklējuma laiku.

Nucala terapijas pārtraukšana

Nepārtrauciet Nucala injekciju ievadi, kamēr ārsts to neliiek darīt. Nucala terapijas pārtraukšana vai apturēšana var izraisīt simptomu un lēkmju atjaunošanos.

Ja simptomi pastiprinās laikā, kad Jums veic Nucala injekcijas,

➔ sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nucala izraisītās blakusparādības parasti ir vieglas līdz vidēji smagas, bet dažkārt var būt būtiskas.

Alerģiskas reakcijas

Dažiem cilvēkiem var būt alerģiskas vai alerģijai līdzīgas reakcijas. Šīs reakcijas var būt bieži sastopamas (tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**). Tās parasti rodas dažu minūšu līdz stundu laikā pēc injekcijas, bet dažreiz simptomi var sākties pēc vairākām dienām.

Simptomi var būt šādi:

- saspringuma sajūta krūšu kurvī, klepus, apgrūtināta elpošana;
- gļibonis, reibonis, neskaidra sajūta galvā (asinsspiediena pazemināšanās dēļ);
- plakstiņu, sejas, lūpu, mēles vai mutes pietūkums;
- nātrene;
- izsitumi.

➔ Ja domājat, ka Jums (vai Jūsu bērnam) varētu būt šāda reakcija, **nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību**.

Ja Jums (vai Jūsu bērnam) varētu būt bijusi līdzīga reakcija pret kādu injekciju vai zālēm:

➔ pastāstiet par to ārstam pirms Nucala ievadīšanas.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži:

Var rasties **vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem**

- galvassāpes.

Bieži:

Var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem**

- elpceļu infekcija, kuras simptomi var būt klepus un drudzis (augsta temperatūra);
- urīnceļu infekcija (asinis urīnā, sāpīga un bieža urinācija, drudzis, sāpes muguras lejasdaļā);
- sāpes vēdera augšdaļā (sāpes vēderā vai nepatīkama sajūta vēdera augšdaļā);
- drudzis (paaugstināta ķermeņa temperatūra);
- ekzēma (niezoši sarkani plankumi uz ādas);

- reakcija injekcijas vietā (sāpes, apsārtums, pietūkums, nieze un dedzinoša sajūta ādā injekcijas ievades vietas apvidū);
- muguras sāpes;
- artralģija (locītavu sāpes);
- faringīts (kakla sāpes);
- aizlikts deguns.

Retāk:

Var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem

- *herpes zoster* (jostas roze).

Reti:

Var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem

- smagas alerģiskas reakcijas (*anafilakse*).

➔ Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nucala

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Nucala pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nucala satur

Aktīvā viela ir mepolizumabs. Katrā flakonā ir 100 mg mepolizumaba.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur 100 mg mepolizumaba.

Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts, polisorbāts 80.

Nucala ārējais izskats un iepakojums

Nucala ir balts liofilizēts pulveris caurspīdīgā bezkrāsaina stikla flakonā ar gumijas aizbāzni.

Nucala ir pieejams iepakojumā pa 1 flakonam vai vairāku kastīšu iepakojumos pa 3 atsevišķiem flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

7. Detalizēti norādījumi par lietošanu un rīkošanos, šķīdināšanu un ievadīšanu

Nucala piegādā kā baltu liofilizētu pulveri vienreiz lietojamā flakonā tikai subkutānai ievadīšanai. Šķīdināšana jāveic aseptiskos apstākļos.

Pēc izšķīdināšanas Nucala koncentrācija būs 100 mg/ml mepolizumaba. Šķīdumu injekcijām var uzglabāt 2°C- 30°C temperatūrā ne ilgāk kā 8 stundas. Neizlietotais koncentrāts vai pārpalikušais šķīdums pēc 8 stundām ir jāiznīcina.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Norādījumi par šķīdināšanu katram flakonam

1. **Izšķīdiniet flakona saturu 1,2 ml sterila ūdens injekcijām**, vēlams, izmantojot 2 – 3 ml šļirci un 21G izmēra adatu. Sterilā ūdens plūsma jāvērs vertikāli, pret liofilizētās masas centru. Šķīdināšanas laikā turiet flakonu istabas temperatūrā, ik pēc 15 sekundēm ar apļveida kustībām viegli pagrozot flakonu 10 sekundes, līdz pulveris ir izšķīdis.

*Piezīme. Sagatavoto šķīdumu procedūras laikā **nedrīkst kratīt**, jo tas var izraisīt zāļu saputošanos vai izgulsnēšanos. Zāles parasti ir pilnībā izšķīdušas 5 minūšu laikā pēc sterilā ūdens pievienošanas, bet var būt nepieciešams arī ilgāks laiks.*

2. Ja Nucala šķīdināšanai izmanto mehānisku šķīdināšanas ierīci, šķīdināšanu var veikt ar 450 apgriezieniem minūtē ne ilgāk kā 10 minūtes. Var izmantot arī griešanās režīmu ar 1000 apgriezieniem minūtē ne ilgāk kā 5 minūtes.
3. Pēc izšķīdināšanas pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai Nucala nesatur sīkas daļiņas un ir dzidrs šķīdums. Šķīdumam jābūt dzidram līdz opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam vai gaiši brūnam bez redzamām daļiņām. Taču paredzams, ka tajā būs sīki gaisa burbulīši, un tas ir pieņemami. Ja šķīdumā saglabājas sīkas daļiņas vai šķīdums izskatās duļķains vai pienains, to nedrīkst lietot.
4. Ja sagatavoto šķīdumu nelieto uzreiz, tas:
 - jāsaug no saules gaismas;
 - jāuzglabā temperatūrā līdz 30°C, nesasaldējot;
 - jāiznīcina, ja netiek izlietots 8 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

Norādījumi par 100 mg devas ievadīšanu

1. Subkutānai ievadīšanai vēlams izmantot 1 ml polipropilēna šļirci ar vienreiz lietojamu 21G - 27G izmēra x 0,5 collas (13 mm) adatu.
2. Tieši pirms ievadīšanas no flakona ievelciet 1 ml sagatavotā Nucala šķīduma. Procedūras laikā nekratiet sagatavoto šķīdumu, jo tas var izraisīt zāļu saputošanos vai izgulsnēšanos.
3. Veiciet 1 ml subkutānu injekciju (atbilst 100 mg mepolizumaba) augšdelmā, augšstilbā vai vēderā.

Ja nozīmētās devas ievadīšanai ir nepieciešams vairāk nekā viens flakons, jāatkārto 1.–3. darbība. Vēlams injekcijas veikt vismaz 5 cm attālumā citu no citas.

Norādījumi par 40 mg devas ievadīšanu

1. Subkutānai ievadīšanai vēlams izmantot 1 ml polipropilēna šļirci ar vienreiz lietojamu 21G - 27G izmēra x 0,5 collas (13 mm) adatu.
2. Tieši pirms ievadīšanas ievelciet 0,4 ml sagatavotā Nucala šķīduma. Procedūras laikā nekratiet sagatavoto šķīdumu, jo tas var izraisīt zāļu saputošanos vai izgulsnēšanos. Atlikušo šķīdumu iznīciniet.
3. Veiciet 0,4 ml subkutānu injekciju (atbilst 40 mg mepolizumaba) augšdelmā, augšstilbā vai vēderā.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN
REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par mepolizumaba periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus no klīniskiem pētījumiem, literatūras un spontāniem ziņojumiem par *herpes zoster* un artralģijas gadījumiem ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp mepolizumabu un *herpes zoster* un mepolizumabu un artralģiju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka atbilstoši jāgroza mepolizumabu saturošu zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par mepolizumabu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur mepolizumabu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.