

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NUCALA 100 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır kalem 100 mg mepolizumab içermektedir.

Mepolizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin hamsterlerinin over hücrelerinde üretilen hümanize monoklonal bir antikordur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat dibazik heptahidrat.....4,16 mg
EDTA disodyum dihidrat.....0,019 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Berrak ila opalesan, renksiz ila açık sarı ila açık kahverengi çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NUCALA yüksek dozda inhalasyon kortikosteroidleri ve ek olarak bir veya daha fazla kontrol ajanı kullanan (örneğin, uzun etkili beta-2 adrenerjik agonistleri (LABA) vb), önceki yıl içerisinde en az iki alevlenme öyküsü olan (en az 3 gün sistemik kortikosteroid tedavisi gereken) ve kandaki eozinofil sayımı tedavi başlangıcında ≥ 150 hücre/mikroL veya önceki 12 ay içerisinde ≥ 300 hücre/mikroL olan erişkinler ile 12 yaş ve üzeri adolesanlarda ağır persistan astımın tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NUCALA ağır refrakter eozinofilik astım tanısı ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ile 12 yaş ve üzeri adolesanlar

Önerilen mepolizumab dozu dört haftada bir subkütan yoldan uygulanan 100 mg'dır.

NUCALA uzun süreli tedaviye yöneliktir. Tedaviye devam edilip edilmeyeceği, doktorun hastalığın şiddetine ve alevlenmelerin kontrol seviyesine göre yaptığı değerlendirmeye dayanarak en az yıllık olarak gözden geçirilmelidir.

Uygulama şekli:

NUCALA kullanıma hazır kalem yalnızca subkütan enjeksiyon için kullanılmalıdır.

NUCALA, doktor tarafından uygun bulunduğu takdirde hasta veya bakıcısı enjeksiyon tekniklerine ilişkin eğitim almışsa, hasta tarafından kendi kendine uygulanabilir veya bakıcı tarafından uygulanabilir. Devam eden enjeksiyonların evde uygun şekilde yapılabilirliğini değerlendirebilmek için, ilk enjeksiyonun hastanede sağlık çalışanlarının yakın gözetimi altında yapılması gereklidir.

Hastanın kendine uygulama yapması için önerilen enjeksiyon bölgeleri karın veya uyluktur. Bakıcı NUCALA'yı ayrıca üst kola da uygulayabilir.

NUCALA kullanıma hazır kalemin subkütan uygulaması için kapsamlı talimatlar, kullanma talimatında bulunan uygulama talimatları bölümünde verilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek ve karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:6 ila 11 yaş arasındaki çocuklar

NUCALA 100 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem bu popülasyona uygulama için endike değildir.

Bu popülasyon için SC enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz formu uygundur. Önerilen mepolizumab dozu 4 haftada bir subkütan yoldan uygulanan 40 mg'dır.

6 yaşından küçük çocuklar

Mepolizumabın 6 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleriİzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir biçimde kaydedilmelidir.

Astım alevlenmeleri

NUCALA akut astım alevlenmelerinin tedavisinde kullanılmamalıdır.

Tedavi sırasında astımla ilişkili advers olaylar veya alevlenmeler görülebilir. Hastalara tedavi sonrasında astımları kontrol altına alınmadığı veya kötüleştiği takdirde doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

Kortikosteroidler

NUCALA tedavisine başlandıktan sonra kortikosteroidlerin aniden kesilmesi önerilmemektedir. Gerekirse, kortikosteroid dozlarının azaltılması aşamalı olarak ve doktor gözetimi altında yapılmalıdır.

Aşırı duyarlılık ve uygulamayla ilişkili reaksiyonlar

NUCALA'nın uygulanmasının ardından aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren (örneğin anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, hipotansiyon) akut ve gecikmeli sistemik reaksiyonlar oluşmuştur. Bu reaksiyonlar genel olarak ilacın alınmasından sonraki birkaç saat içerisinde görülür, ancak bazı durumlarda gecikmeli (yani tipik olarak birkaç gün içerisinde) olarak ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar uzun süreli tedavinin ardından ilk kez görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Bir aşırı duyarlılık reaksiyonu durumunda klinik olarak endike olan uygun tedavi başlatılmalıdır.

Parazit enfeksiyonları

Eozinofillerin bazı helmint enfeksiyonlarına verilen immünolojik yanıtta rolü olabilir. Önceden helmint enfeksiyonu bulunan hastaların tedaviye başlanmadan önce tedavi edilmesi gerekmektedir. Eğer hastalarda NUCALA tedavisini alırken enfeksiyon oluşursa ve anti-helmint tedavisine yanıt vermiyorlarsa, tedavinin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

Kontrollü klinik çalışmalarda NUCALA 100 mg/mL ile tedavi gören hastalarda herpes zoster görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Tıbbi açıdan uygun olduğu takdirde aşılama değerlendirilmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Mepolizumabın klirensinde sitokrom P450 enzimleri, dışa akış (efflux) pompaları ve proteine bağlanma mekanizmalarının rolü yoktur. Proinflamatuvar sitokinlerin (örn. IL-6) düzeylerinin hepatositlerin üzerindeki soydaş reseptörlerle etkileşim yoluyla yükselmesinin CYP450 enzimleri ve ilaç taşıyıcılarının oluşumunu baskıladığı kanıtlanmıştır ama şiddetli refrakter eozinofilik astımdaki sistemik proinflamatuvar marker artışı minimaldir ve hepatositler üzerinde IL-5 reseptör alfa ekspresyonu olduğuna yönelik bir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle, mepolizumabla etkileşim potansiyelinin düşük olduğu düşünülmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda mepolizumab kullanımına ilişkin sınırlı veri (300'den az gebelik sonucu) bulunmaktadır.

Mepolizumab maymunlarda plasenta bariyerini aşmıştır. Hayvanlarla yapılan çalışmalar üreme toksisitesine işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan fetusuna zarar verme potansiyeli bilinmemektedir.

Tedbir amaçlı olarak gebelik döneminde NUCALA kullanımından kaçınmak tercih edilmelidir. Gebe kadınlara NUCALA verilmesi sadece beklenen faydanın fetusta oluşabilecek potansiyel riskten fazla olması durumunda düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Mepolizumabın insan sütüne geçtiğine dair veri bulunmamaktadır. Buna karşın, mepolizumabın plazmada saptanan düzeylerinin %0,5'inden daha az konsantrasyonlarda sinomolgus maymunlarının sütlerine geçtiği belirlenmiştir.

Emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak, emzirmeyi bırakmak veya NUCALA tedavisini bırakmak arasında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

İnsanlarda fertilite ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda anti-IL5 tedavisinin üreme yeteneği üzerinde advers etkiler yaratmadığı görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NUCALA'nın araç ve makine kullanımı üzerine bir etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Yetişkinler ve adolesanlar

Ağır refrakter eozinofilik astım hastası gönüllülerde yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, tedavi sırasında en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%20), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%8) ve sırt ağrısıdır (%6).

Advers reaksiyonların listelenmiş özeti

Aşağıdaki tabloda subkütan yoldan 100 mg mepolizumab alan hastalarla (n=263) yapılan plasebo kontrollü çalışmalar ve pazarlama sonrası spontan bildirimlerden alınan advers reaksiyonlar sunulmaktadır.

Güvenlilik verileri, medyan 2,8 yıl (4 hafta ile 4,5 yıl aralığında) boyunca tedavi gören ağır refrakter eozinofilik astım hastalarında (n=998) yapılan açık etiketli uzatma çalışmalarından da elde edilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddiye sırasına göre verilmiştir.

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyonlar	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Alt solunum yolu enfeksiyonu Üriner sistem enfeksiyonu Farenjit Herpes zoster*	Yaygın Yaygın Yaygın Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (sistemik alerjik) ** Anafilaksi***	Yaygın Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nazal konjesyon	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Üst abdominal ağrı	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Egzama	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Uygulamayla ilişkili reaksiyonlar (sistemik alerji dışı)**** Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları Pireksi	Yaygın Yaygın Yaygın

* Kontrollü klinik çalışmalarda NUCALA ile tedavi gören hastalarda herpes zoster görülmüştür.

** Aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren sistemik reaksiyonlar plasebo ile benzer bir insidanda bildirilmiştir. Bildirilen ilgili belirti örnekleri ve başlama zamanıyla ilgili açıklamalar için Bölüm 4.4.'e bakınız.

*** Spontan pazarlama sonrası bildirimlerden.

**** Sistemik alerjik olmayan uygulamayla ilişkili reaksiyon bildirimlerine ilişkin en yaygın belirtiler döküntü, kızarma ve miyaljidir; bu belirtiler seyrek olarak ve subkütan yoldan 100 mg mepolizumab alan gönüllülerin $< 1\%$ 'inde bildirilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Plasebo kontrollü çalışmalarda, subkütan 100 mg mepolizumab ve plaseboyla görülen lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının insidansı sırasıyla %8 ve %3'tür. Bu olaylar ciddi değildir, şiddeti hafif veya orta derecedir ve çoğu birkaç gün içinde çözülmüştür. Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları çoğunlukla tedavinin başında ve ilk 3 enjeksiyon içinde görülmüştür ve izleyen enjeksiyonlarda bildirimler azalmıştır. Bu olaylarla birlikte bildirilen en yaygın belirtiler ağrı, eritem, şişkinlik, kaşıntı ve yanma hissidir.

Pediyatrik popülasyon

Otuz yedi adolesan (12-17 yaşında) 24 ila 52 haftalık dört plasebo kontrollü çalışmaya (25 intravenöz veya subkütan mepolizumab tedavisi) kaydedilmiştir. Otuz altı pediyatrik hasta (6-

11 yaşında) açık etiketli bir çalışmada 12 hafta boyunca subkütan mepolizumab almıştır. Tedavide verilen 8 haftalık bir aradan sonra, bu hasaların 30'u 52 hafta boyunca daha mepolizumab almıştır. Güvenlilik profili yetişkinlerde görülene benzerdir. Hiçbir ek advers reaksiyon belirlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik bir çalışmada eozinofilik hastalığı bulunan hastalara, doza bağlı toksisite bulgusuna rastlanmaksızın intravenöz yoldan 1500 mg'a kadar tek dozlar uygulanmıştır ve dozla ilişkili toksisite kanıtı görülmemiştir.

Mepolizumab doz aşımı için belirli bir tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımı olursa, hastalara gereken şekilde uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Daha ayrıntılı tedavi klinik açıdan belirtildiği veya varsa ulusal zehirlenme merkezi tarafından önerildiği şekliyle verilmelidir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar, obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan diğer sistemik ilaçlar

ATC kodu: R03DX09

Etki mekanizması

Mepolizumab, insan interlökin-5'i (IL-5) yüksek afinite ve özgünlükle hedef alan bir hümanize monoklonal antikordur (IgG1, kappa). IL-5 eozinofillerin büyüme ve diferansiyasyonu, göçü, aktivasyonu ve sağkalımından sorumlu olan majör sitokindir. Mepolizumab IL-5'in eozinofil hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen IL-5 reseptör kompleksinin alfa zincirine bağlanmasını bloke ederek nanomolar potensle IL-5'in biyoaktivitesini inhibisyona uğratmakta ve böylece IL-5 sinyallemesini inhibe etmekte ve eozinofillerin üretimini ve sağkalımını azaltmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Ağır refrakter eozinofilik astım olan hastalarda (yetişkin/adolesan), 32 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan yoldan uygulanan 100 mg dozdan sonra, kan eozinofil düzeyleri başlangıçtaki 290 hücre/mikroL geometrik ortalama sayımından 32. haftaya kadar 40 hücre/mikroL'ye düşmüştür (n=182). Açık etiketli ilave çalışmalarda medyan 2,8 yıl (4 hafta ila 4,5 yıl) boyunca tedavi gören şiddetli refrakter eozinofilik astım hastalarında (n=998) kan eozinofil düzeylerindeki bu büyük düşüş korunmuştur.

Ağır refrakter eozinofilik astım hastası 6 ila 11 yaşındaki çocuklara 52 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan yoldan mepolizumab uygulandığında, kan eozinofil düzeyleri 40 mg (<40 kg ağırlık için) dozundan sonra başlangıçtaki 306 hücre/mikroL geometrik ortalama sayımından 52. haftaya kadar 48 hücre/mikroL'ye (n=16); 100 mg (≥40 kg ağırlık için) dozundan sonra

başlangıçtaki 331 hücre/mikroL geometrik ortalama sayımından 52. haftaya kadar 44 hücre/mikroL'ye (n=10) düşmüştür, bu sırasıyla %85 ve %87 azalma anlamına gelmektedir.

Yetişkinler, adolesanlar ve çocuklarda, bu azalma büyüklüğü tedavinin ilk 4 haftasında gözlemlenmiştir.

İmmünojenisite

Protein ve peptit tedavilerinin potansiyel immünojenik özellikleriyle tutarlı olarak, hastalar tedaviden sonra mepolizumaba antikor geliştirebilir. Plasebo kontrollü çalışmalarda, subkütan 100 mg dozuyla tedavi edilen 260 yetişkin ve adolesan arasından 15'i (%6) en az bir doz mepolizumab aldıktan sonra belirlenebilir anti-mepolizumab antikorları geliştirmiştir.

Mepolizumabın açık etiketli ek çalışmalarda medyan 2,8 yıl (4 hafta ila 4,5 yıl aralığında) boyunca tedavi gören ağır refrakter eozinofilik astım hastalarındaki (n=998) immünojenisite profili, plasebo kontrollü çalışmalarda gözlemlenene benzerdir.

Ağır refrakter eozinofilik astım hastası 6 ila 11 yaşındaki çocuklara 52 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan yoldan 40 mg (<40 kg ağırlık için) veya subkütan yoldan 100 mg (≥40 kg ağırlık için) mepolizumab uygulandığında, 2/35'inde (%6) çalışmanın ilk kısa fazı sırasında en az bir doz mepolizumab aldıktan sonra ölçülebilir anti-mepolizumab antikorları görülmüştür. Çalışmanın uzun süreli fazında hiçbir çocukta ölçülebilir anti-mepolizumab antikoru görülmemiştir. Bir yetişkin gönüllüde nötralizan antikor belirlenmiştir. Anti-mepolizumab antikorları hastaların büyük bölümünde mepolizumabın farmakokinetiği ve farmakodinamiğini görülebilir şekilde etkilememiştir ve antikor titreleri ve kan eozinofil düzeylerindeki değişim arasında bir ilişki olduğuna yönelik bir kanıt yoktur.

Klinik etkililik

Mepolizumabın ağır refrakter eozinofilik astım hastalarından oluşan bir hedef grubun tedavisindeki etkililiği, 12 yaş ve üzeri hastalarda 24-52 hafta arasında değişen sürelerde gerçekleştirilen 3 randomize, çift kör, paralel gruplu klinik çalışmada incelenmiştir. Bu hastalar en az yüksek dozlu inhale kortikosteroid (IKS) + ek idame tedavisi/tedavileri içeren mevcut standart tedaviye rağmen kontrolsüz (son 12 ayda en az iki şiddetli alevlenme) devam etmiştir ya da sistemik kortikosteroidlere bağımlı kalmıştır. Ek idame tedavilerine uzun etkili beta2-adrenerjik agonistleri (LABA), lökotrien modifiye ediciler, uzun etkili muskarinik antagonistleri (LAMA), teofilin ve oral kortikosteroidler (OKS) dahildir.

Yapılan iki alevlenme çalışması MEA1122997 ve MEA115588'ya toplam 1192 hasta dahil edilmiştir; bunların %60'ı kadındır ve yaş ortalaması 49'dur (12 – 82 aralığında). İdame OKS almakta olan hastaların oranı sırasıyla %31 ve %24'dür. Hastalar son 12 ayda iki veya daha fazla sayıda alevlenme öyküsü olması, başlangıçta azalmış akciğer fonksiyonu (bronkodilatör öncesi FEV₁ yetişkinlerde <%80, adolesanlarda ise <%90) olması kriterlerine göre dahil edilmişlerdir. Önceki yılda ortalama alevlenme sayısı 3,6 ve ortalama bronkodilatör öncesi FEV₁ değeri beklenenin %60'ı idi. Hastalar çalışmalar sırasında mevcut astım ilaçlarını almaya devam etmiştir.

Oral kortikosteroid doz azaltma çalışması MEA115575'e her gün OKS (günde 5-35 mg) ve yüksek dozda IKS + ek bir kontrol ilacı ile tedavi edilen toplam 135 hasta dahil edilmiştir (%55'i kadındır ve yaş ortalaması 50'dir).

Doz aralığı etkililik çalışması MEA112997 (DREAM)

616 ağır refrakter eozinofilik astım hastasında gerçekleştirilen 52 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, çok merkezli bir çalışma olan MEA112997'de, intravenöz yoldan 75 mg, 250 mg veya 750 mg dozlarında uygulanan mepolizumab klinik açıdan anlamlı astım alevlenmelerini (oral/sistemik kortikosteroid kullanımı ve/veya hastaneye yatış ve/veya acil servis ziyareti gerektiren kötüleşen astım olarak tanımlanmaktadır) plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde azaltmıştır (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: Tedavi amaçlı popülasyonda 52. haftada klinik açıdan anlamlı alevlenmelerin sıklığı

	İntravenöz Mepolizumab			Plasebo n=155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
Alevlenme oranı/yıl	1,24	1,46	1,15	2,40
Azalma yüzdesi	%48	%39	%52	
Sıklık oranı (%95 GA)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p değeri	<0,001	<0,001	<0,001	-

Alevlenmede azalma çalışması MEA115588 (MENSA)

MEA115588, periferik kan eozinofil düzeylerinin tedavi başlangıcında ≥ 150 hücre/mikroL veya son 12 ayda ≥ 300 hücre/mikroL olması olarak tanımlanan ağır refrakter eozinofilik astımlı 576 hastada ek tedavi olarak uygulanan mepolizumabın etkililiği ve güvenliliğinin incelendiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, çok merkezli bir çalışmadır. Hastalar 32 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan yoldan uygulanan 100 mg mepolizumab, intravenöz yoldan uygulanan 75 mg mepolizumab ve plasebo tedavisi almıştır. Primer sonlanım noktası klinik açıdan anlamlı astım alevlenmelerinin sıklığıdır ve her iki mepolizumab tedavi kolundaki azalmalar plaseboyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0,001$). Tablo 2'de subkütan mepolizumab veya plaseboyla tedavi edilen hastalar için primer ve sekonder sonlanım noktalarının sonuçları bulunmaktadır.

Tablo 2: Tedavi amaçlı popülasyonda 32. haftada primer ve sekonder sonlanım noktalarının sonuçları (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subkütan) N=194	Plasebo N=191
Primer sonlanım noktası		
Klinik açıdan anlamlı alevlenmelerin sıklığı		
Bir yıldaki alevlenme oranı	0,83	1,74
Azalma yüzdesi	%53	-
Sıklık oranı (%95 GA)	0,47 (0,35, 0,64)	
p değeri	<0,001	
Sekonder sonlanım noktaları		
Acil servis ziyareti gerektiren alevlenmelerin sıklığı		
Bir yıldaki alevlenme oranı	0,08	0,20

	Mepolizumab 100 mg (subkütan) N=194	Plasebo N=191
Azalma yüzdesi	%61	-
Sıklık oranı (%95 GA)	0,39 (0,18, 0,83)	
p değeri	0,015	
Hastaneye yatış gerektiren alevlenmelerin sıklığı		
Bir yıldaki alevlenme oranı	0,03	0,10
Azalma yüzdesi	%69	-
Sıklık oranı (%95 GA)	0,31 (0,11, 0,91)	
p değeri	0,034	
32. haftada bronkodilatör öncesi FEV₁ (mL)		
Başlangıç (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Başlangıca göre ortalama değişim (SE)	183 (31)	86 (31)
Fark (mepolizumaba karşı plasebo)	98	
%95 GA	(11, 184)	
p değeri	0,028	
32. haftada St. George Solunum Anketi (SGRQ)		
Başlangıç (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Başlangıca göre ortalama değişim (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Fark (mepolizumaba karşı plasebo)	-7,0	
%95 GA	(-10,2, -3,8)	
p değeri	<0,001	

Başlangıç eozinofil sayımına göre alevlenme oranındaki azalma

Tablo 3'te, iki alevlenme çalışmasında (MEA112997 ve MEA115588) başlangıç kan eozinofil sayımına göre yapılan birleşik analizin sonuçları bulunmaktadır. Plasebo kolundaki alevlenmelerin oranı, başlangıç kan eozinofil sayımıyla birlikte yükselmiştir. Mepolizumab ile elde edilen azalma oranının kan eozinofil sayısı daha yüksek olan hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tablo 3: Ağır refrakter eozinofilik astım hastalarında başlangıç kan eozinofil sayımına göre klinik açıdan anlamlı alevlenme oranının birleşik analizi

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Plasebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 hücre/mikroL		
n	123	66
Bir yıldaki alevlenme oranı	1,16	1,73
Mepolizumaba karşı plasebo		
Sıklık oranı (%95 GA)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150 ila <300 hücre/mikroL		
n	139	86

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Plasebo N=346
Bir yıldaki alevlenme oranı	1,01	1,41
Mepolizumaba karşı plasebo		
Sıklık oranı (%95 GA)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300 ila <500 hücre/mikroL		
N	109	76
Bir yıldaki alevlenme oranı	1,02	1,64
Mepolizumaba karşı plasebo		
Sıklık oranı (%95 GA)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥500 hücre/mikroL		
n	162	116
Bir yıldaki alevlenme oranı	0,67	2,49
Mepolizumaba karşı plasebo		
Sıklık oranı (%95 GA)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Oral kortikosteroid doz azaltma çalışması MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 çalışmasında 100 mg subkutanöz mepolizumabın eozinofilik enflamasyonu bulunan ağır astım olgularında astım kontrolünü sağlarken idame oral kortikosteroidlere (OKS) duyulan ihtiyacın azaltılması üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıç kandaki eozinofil sayısı ≥ 150 /mikroL veya tarama öncesindeki 12 ayda kandaki eozinofil sayısı ≥ 300 /mikroL'dir. Hastalara tedavi sürecince her 4 haftada bir mepolizumab veya plasebo tedavisi uygulanmıştır. Hastalar astım kontrolü sağlandığı sürece OKS azaltım aşamasında (4-20 hafta) her 4 haftada bir azaltılan OKS dozu dışında çalışma sırasında mevcut astım ilacını almaya devam etmiştir, OKS dozu ise OKS azaltma fazında (4.-20. haftalar) astım kontrolü devam ettiği sürece 4 haftada bir azaltılmıştır.

Çalışmaya toplam 135 hasta dahil edilmiştir: yaş ortalaması 50, %55'i kadın ve %48'i en az 5 yıldır oral steroid tedavisi almıştır. Başlangıç ortalama prednizon eşdeğeri dozu günde yaklaşık 13 mg'dır.

Birincil sonlanım noktası, tanımlı doz azaltma kategorilerine göre astım kontrolünü devam ettiren günlük OKS dozunda sağlanan azaltma yüzdesidir (20-24 hafta) (bkz. Tablo 4). Önceden tanımlanan kategoriler %90-100 azaltma aralığında değişen yüzde azalmalardan optimizasyon evresinin sonunda prednizon dozunda azalma olmamasına kadar değişen yüzde azaltmalarından oluşur. Mepolizumab ile plasebo arasındaki karşılaştırmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,008$).

Tablo 4: MEA115575 çalışmasındaki primer ve sekonder sonlanım noktaları

	Tedavi amaçlı popülasyon	
	Mepolizumab 100 mg (subkütan) N=69	Plasebo N=66
Primer sonlanım noktası		
Başlangıca Göre OKS'de Azalma Yüzdesi (20-24. haftalar)		
%90-%100	16 (%23)	7 (%11)
%75-<%90	12 (%17)	5 (%8)
%50-<%75	9 (%13)	10 (%15)
>%0-<%50	7 (%10)	7 (%11)
OKS'de azalma yok/astım kontrolü yok/tedaviden çekilme	25 (%36)	37 (%56)
Risk oranı (%95 GA)	2,39 (1,25, 4,56)	
p değeri	0,008	
Sekonder sonlanım noktaları (20.-24. Haftalar)		
Günlük OKS dozunda 0 mg/güne düşüş	10 (%14)	5 (%8)
Risk oranı (%95 GA)	1,67 (0,49, 5,75)	
p değeri	0,414	
Günlük OKS dozunda ≤5 mg/güne düşüş	37 (%54)	21 (%32)
Risk oranı (%95 GA)	2,45 (1,12, 5,37)	
p değeri	0,025	
Günlük OKS dozunda başlangıca göre medyan % azalma (%95 GA)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Medyan fark (%95 GA)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p değeri	0,007	

Ağır refrakter eozinofilik astımda açık etiketli ek çalışmalar MEA115666 (COLUMBA) MEA115661 (COSMOS) ve 201312 (COSMEX)

NUCALA'nın ağır refrakter eozinofilik astım hastalarının (n=998) medyan 2,8 yıl (aralık 4 hafta ila 4,5 yıl) tedavi edildiği açık etiketli ek çalışmalar MEA115666, MEA115661 ve 201312'deki uzun süreli etkililik profili genellikle plasebo kontrollü 3 çalışmadakiyle tutarlıdır.

Pediyatrik popülasyon

Ağır refrakter eozinofilik astım

MEA115588 ve çift kör plasebo kontrollü çalışma 200862'de 34 adolesan bulunmaktadır (12 ila 17 yaşında). Bu 34 gönüllünün 12'si plasebo, 9'u 75 mg intravenöz mepolizumab, 13'ü 100 mg subkütan mepolizumab almıştır. Bu çalışmaların birleşik analizinde, adolesan gönüllülerde plaseboyla karşılaştırıldığında mepolizumabdan sonra klinik açıdan anlamlı alevlenmelerde %40 düşüş gözlemlenmiştir (sıklık oranı 0,60; %95 GA: 0,17, 2,10).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Mepolizumab astım hastalarında subkütan uygulamadan sonra 12,5 mg ila 250 mg doz aralığında yaklaşık doza orantılı farmakokinetik göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde 100 mg subkütan doz uygulandıktan sonra mepolizumabın sistemik maruziyeti formülasyonlar arasında benzerdir.

Emilim:

Sağlıklı gönüllüler veya astım hastalarına subkütan uygulamadan sonra, mepolizumab yavaşça absorbe edilmiştir ve maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşana kadar geçen medyan süre (T_{max}) 4 ila 8 gün aralığındadır.

Sağlıklı gönüllülerin karın, uyluk veya üst kol bölgesine tek doz subkütan uygulamadan sonra, mepolizumabın mutlak biyoyararlanımı sırasıyla %64, %71 ve %75'tir. Astım hastalarında kola subkütan yoldan uygulanan mepolizumabın mutlak biyoyararlanımı %74-80 aralığındadır. Dört haftada bir tekrarlanan subkütan uygulamanın ardından kararlı durumda yaklaşık iki kat daha fazla birikim olduğu saptanmıştır.

Dağılım:

Astım hastalarına tek doz intravenöz uygulamadan sonra, mepolizumab ortalama 55 ila 85 mL/kg dağılım hacmine sahiptir.

Biyotransformasyon:

Mepolizumab vücutta yaygın şekilde dağılan ve karaciğer dokusuyla sınırlı olmayan proteolitik enzimler tarafından parçalanan bir hümanize IgG1 monoklonal antikordur.

Eliminasyon:

Astım hastalarına tek doz intravenöz uygulamadan sonra, ortalama sistemik klirens (SL) 1,9 ila 3,3 mL/gün/kg'dır ve ortalama terminal yarı ömür yaklaşık 20 gündür. Subkütan mepolizumab uygulamasından sonra, ortalama terminal yarı ömür ($t_{1/2}$) 16 ila 22 gün aralığındadır. Popülasyon farmakokinetik analizinde tahmin edilen mepolizumab sistemik klirensi 3,1 mL/gün/kg'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur (eozinofilik özofajit olan 59 gönüllü, ağır refrakter eozinofilik astım olan 55 gönüllü). İntravenöz mepolizumabın farmakokinetiği, eozinofilik özofajit olan 2-17 yaşındaki gönüllüde gerçekleştirilen bir pediyatrik çalışmada yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Pediyatrik farmakokinetik erişkinlerde vücut ağırlığı göz önünde bulundurulduğu zaman büyük oranda öngörülebilirdir. Faz 3 çalışmalarına dahil edilen ağır refrakter eozinofilik astım hastası ergen deneklerdeki mepolizumab farmakokinetiği erişkinlerle tutarlıdır (bkz. Bölüm 4.2).

12 haftalık bir açık etiketli, kontrolsüz çalışmada, ağır refrakter eozinofilik astım hastası olan 6 ila 11 yaşındaki gönüllülerde subkütan uygulamadan sonraki pediyatrik farmakokinetik incelenmiştir. Pediyatrik farmakokinetik vücut ağırlığı ve biyoyararlanım göz önünde bulundurulduğunda yetişkinler ve adolesanlarla büyük oranda tutarlıdır. Yetişkin ve adolesanların %76'sında görülen mutlak subkütan biyoyararlanım pediatrik grubun tamamında görülmektedir. Subkütan yoldan 40 mg (ağırlık <40 kg) veya 100 mg (ağırlık \geq 40 mg) uygulamasından sonraki maruziyet, 100 mg alan yetişkinlerde gözlemlenenin 1,32 ve 1,97 katıdır.

15-70 kg aralığındaki ve 6 ila 11 yaşındaki çocuklara 4 haftada bir 40 mg subkütan doz uygulaması FK modelleme ve simülasyon yoluyla incelendiğinde, bu doz rejiminin ortalama maruziyetinin 100 mg alan erişkinlerin %38'i aralığında olacağı öngörülmüştür. Mepolizumabın terapötik indeksinin geniş olması nedeniyle bu doz rejiminin kabul edilir olduğu düşünülmektedir.

Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri):

Tüm klinik çalışmalarda yaşlı hastalarda (≥ 65 yaşında) sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur (N=90). Ancak, popülasyon farmakokinetik analizinde, 12 ila 82 yaş aralığında mepolizumabın farmakokinetiğinde yaş etkisi olduğuna yönelik bir belirti görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin mepolizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini incelemek için resmi bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, kreatinin klirensi 50-80 mL/dk. olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Kreatinin klirensi >50 mL/dk. olan hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin mepolizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini incelemek için resmi bir çalışma yapılmamıştır. Mepolizumab geniş ölçekli dağılan ve karaciğerle sınırlı olmayan proteolitik enzimler tarafından ayrıştırıldığı için, karaciğer işlevindeki değişimlerin mepolizumabın eliminasyonu üzerinde etkili olma olasılığı düşüktür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mepolizumab bir monoklonal antikor olduğu için, hiçbir genotoksisite veya karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Hayvanlardaki toksikoloji ve/veya farmakoloji

Maymunlarda güvenlilik farmakolojisi veya tekrarlanan doz toksisitesinin incelendiği geleneksel çalışmalarda elde edilen klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Maymunlara intravenöz ve subkütan uygulama periferik ve akciğer eozinofil sayımlarında azalmaya ilişkilendirilmiştir ve hiçbir toksikolojik veri bulunmamaktadır.

Eozinofillerin bazı parazitik enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemi yanıtlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anti-IL-5 antikorlarıyla tedavi edilen veya genetik IL-5 veya eozinofil yetmezliği olan farelerde gerçekleştirilen çalışmalar, parazitik enfeksiyonları temizleme becerisinde eksiklik olmadığını göstermiştir. Bu bulguların insanlar için etkisi bilinmemektedir.

Fertilite

Farelerde IL-5'i inhibisyona uğratan analog bir antikorla yapılan doğurganlık ve genel üreme toksisitesi çalışmalarında fertilitede bozukluk gözlemlenmemiştir. Bu çalışmaya yavrulayan hayvanlar veya işlevsel yavru değerlendirilmesi dahil değildir.

Gebelik

Mepolizumab maymunlarda gebelik veya yavruların embriyonik/fetal ve postnatal gelişimi (bağışıklık fonksiyonu dahil) üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. İç organ ve iskelet malformasyonları incelenmemiştir. Sinomolgus maymunlarında elde edilen veriler mepolizumabın plasentayı geçtiğini göstermektedir. Mepolizumab konsantrasyonları doğumdan sonra birkaç ay boyunca bebeklerde annelere göre 1,2-2,4 kat daha yüksektir ve bebeklerin bağışıklık sistemini etkilememiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz

Sodyum fosfat dibazik heptahidrat

Sitrik asit monohidrat

Polisorbat 80
EDTA disodyum dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması yapılmadığı için, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8°C'de) saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için kullanıma hazır kalem orijinal kutusunda saklayınız.

Gerekirse NUCALA kullanıma hazır kalem buzdolabından çıkarılarak açılmamış ambalajında ışıktan korunarak 7 gün boyunca oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) saklanabilir. 7 günden uzun süre buzdolabının dışında kalan ambalajlar atılmalıdır.

Kullanıma hazır kalem ambalajı açıldıktan sonra 8 saat içinde uygulanmalıdır. 8 saat içinde uygulanmayan ambalajlar atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanıma hazır kalem içinde sabit iğneli (paslanmaz çelik) Tip 1 cam enjektör içinde 1 mL çözelti.

Ambalaj boyutları:

1 kullanıma hazır kalem

3 kullanıma hazır kalemden oluşan (1 pakette 3 ambalaj) çoklu ambalaj.

Tüm ambalaj boyutları pazarda olmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uygulamadan önce çözelti gözle incelenmelidir. Sıvı berrak ila opalesan, renksiz ila açık sarı ila açık kahverengi olmalıdır. Çözelti bulanıksa, renk bozukluğu varsa veya partikül içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Kullanıma hazır kalem buzdolabından çıkardıktan sonra, NUCALA enjeksiyonu yapılmadan önce en az 30 dakika kalemin oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

NUCALA kullanıma hazır kalemin subkütan uygulamasıyla ilgili kapsamlı talimatlar kullanma talimatının sonunda bulunmaktadır.

İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.,
Büyükdere cad. No.173, 1. Levent Plaza, B Blok
34394 1. Levent/İstanbul
Tel. no: 0 212 – 339 4400
Faks no:0 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2022/634

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.11.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ