

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 enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör 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

Ağır eozinofilik astım:

NUCALA yüksek dozda inhalasyon kortikosteroidleri ve ek olarak bir veya daha fazla kontrol ajanı kullanan (örneğin, uzun etkili beta-2 adrenerejik 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.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS):

NUCALA, sistemik kortikosteroid tedavisinin ve/veya cerrahinin yeterli hastalık kontrolü sağlamadığı şiddetli nazal polipli kronik rinosinüziti bulunan hastaların tedavisi için intranasal kortikosteroidlerle ek tedavi olarak endikedir.

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA):

NUCALA, relaps ve remisyonlarla giden veya refrakter eozinofilik granülomatozis polianjitişi bulunan yetişkin hastalarda ek tedavi olarak endikedir.

Hipereozinofilik sendrom (HES):

NUCALA, tanımlanabilir hematolojik olmayan sekonder bir nedeni bulunmayan ve yeterli şekilde kontrol edilemeyen hipereozinofilik sendromu bulunan yetişkin hastalarda ek tedavi olarak endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NUCALA; ağır refrakter eozinofilik astım, nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS), eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA) veya hipereozinofilik sendrom (HES) tanı ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ağır eozinofilik astım:

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.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS):

Yetişkinler

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

NUCALA uzun süreli tedaviye yöneliktir. Nazal polipli kronik rinosinüzit tedavisi için 24 haftadan sonra tedaviye yanıt vermeyen hastalarda alternatif tedaviler değerlendirilmelidir. Başlangıçta kısmi yanıt veren bazı hastalar 24 haftadan sonra devam eden tedavi ile iyileştirme gösterebilir.

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA):

Yetişkinler

Önerilen mepolizumab dozu dört haftada bir subkütan yoldan uygulanan 300 mg'dır.

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

Eozinofilik granülomatozis polianjitisin yaşamı tehdit eden klinik tablosunun ortaya çıktığı hastalarda tedaviye devam etme ihtiyacı değerlendirilmelidir çünkü NUCALA bu popülasyonda çalışılmamıştır.

Hipereozinofilik sendrom (HES):

Yetişkinler

Önerilen mepolizumab dozu dört haftada bir subkütan yoldan uygulanan 300 mg'dır.

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

Hipereozinofilik sendromun yaşamı tehdit eden klinik tablosunun ortaya çıktığı hastalarda tedaviye devam etme ihtiyacı değerlendirilmelidir çünkü NUCALA bu popülasyonda çalışılmamıştır.

Uygulama şekli:

NUCALA kullanıma hazır enjektör 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.

Birden fazla enjeksiyon gerektiren dozlar için, her bir enjeksiyonun en az 5 cm aralıkla uygulanması önerilmektedir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Ağır eozinofilik astım:

6 ila 11 yaş arasındaki çocuklar

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

6 yaşından küçük çocuklar

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

18 yaşından küçük çocuklarda nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS):

Nazal polipli kronik rinosinüziti bulunan 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

18 yaşından küçük çocuklarda eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA):

Mepolizumabın etkililiği ve güvenliliği 18 yaşından küçük çocuklarda kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

18 yaşından küçük çocuklarda hipereozinofilik sendrom (HES):

18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde mepolizumabın güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Halihazırda mevcut veriler 4.8, 5.1 ve 5.2 bölümlerinde yer almaktadır, ancak pozoloji üzerine bir öneri yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik 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 önlemleri

İzlenebilirlik

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 başladıktan sonra astımları kontrol altına alınmadığı veya kötüleştiği takdirde doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

Kortikosteroidler

NUCALA tedavisine başladıktan 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.

Organları veya yaşamı tehdit eden eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA):

NUCALA, eozinofilik granülomatozis polianjitisin organları veya yaşamı tehdit eden klinik tablosunun görüldüğü hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşamı tehdit eden hipereozinofilik sendrom (HES):

NUCALA, hipereozinofilik sendromun yaşamı tehdit eden klinik tablosunun görüldüğü hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

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 ağır 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 / Fertilité

İnsanlarda fertilité 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 etkisi göz ardı edilebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Ağır eozinofilik astım

Ağır refrakter eozinofilik astımı bulunan yetişkin ve adolesan hastalarda yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, tedavi sırasında en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%20), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%8) ve sırt ağrısıdır (%6).

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

Nazal polipli kronik rinosinüziti bulunan hastalarda yapılan bir plasebo kontrollü klinik çalışmada, tedavi sırasında en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%18) ve sırt ağrısıdır (%7).

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA)

Eozinofilik granülomatozis polianjiti bulunan hastalarda yapılan bir plasebo kontrollü klinik çalışmada, tedavi sırasında en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%32), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%15) ve sırt ağrısıdır (%13). Eozinofilik granülomatozis polianjitis hastalarının %4'ünde sistemik alerji/hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir.

Hipereozinofilik sendrom (HES)

Hipereozinofilik sendromu bulunan hastalarda yapılan bir plasebo kontrollü klinik çalışmada, tedavi sırasında en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%13), idrar yolu enfeksiyonu (%9), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%7) ve ateştir (%7).

Advers reaksiyonların listelenmiş özeti

Aşağıdaki tabloda; ağır eozinofilik astım için subkütan yoldan 100 mg mepolizumab alan hastalarla (n=263) yapılan plasebo kontrollü çalışmalardan, nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) için subkütan yoldan 100 mg mepolizumab alan hastalarla (n=206) yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü 52 haftalık çalışmadan, eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA) için subkütan yoldan 300 mg mepolizumab alan hastalardan, hipereozinofilik sendrom (HES) için subkütan yoldan 300 mg mepolizumab alan hastalarla (n=54) yapılan çift kör, plasebo kontrollü 32 haftalık çalışmadan 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. Mepolizumabın, 20 haftalık açık etiketli uzatma çalışmasına dahil olan hipereozinofilik sendrom hastalarındaki (n=102) güvenlilik profili pivotal plasebo kontrollü çalışmadaki hastalardaki güvenlilik profiline benzer olmuştur.

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	Yaygın Yaygın Yaygın
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 Ateş	Yaygın Yaygın Yaygın

*Şiddetli eozinofilik astım çalışmalarında, 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 hastaların $\leq 1\%$inde bildirilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) için hipersensitivite reaksiyonları dahil sistemik reaksiyonlar

52 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, 100 mg mepolizumab alan gruptaki 2 hastada ($\leq 1\%$) sistemik alerjik (tip I hipersensitivite) reaksiyonları bildirilmiştir; plasebo grubunda bildirim olmamıştır. Diğer sistemik reaksiyonlar 100 mg mepolizumab alan grupta bildirilmemişken plasebo grubundaki 1 hastada ($\leq 1\%$) bildirilmiştir.

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA) için hipersensitivite reaksiyonları dahil sistemik reaksiyonlar

52 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, 300 mg mepolizumab alan grupta hastaların %6'sında sistemik (alerjik ve alerjik olmayan) reaksiyonlar bildirilmiştir; plasebo grubundaki bildirim oranı %1 olmuştur. 300 mg mepolizumab alan grupta hastaların %4'ünde sistemik alerjik/hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir; plasebo grubundaki bildirim oranı %1 olmuştur. Sistemik alerjik olmayan reaksiyonlar (anjioödem) 300 mg mepolizumab alan grupta hastaların %1'inde bildirilmiştir; plasebo grubunda bildirim olmamıştır.

Hipereozinofilik sendrom (HES) için hipersensitivite reaksiyonları dahil sistemik reaksiyonlar

32 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, 300 mg mepolizumab alan grupta 1 hasta (%2) sistemik (diğer) reaksiyon (multifokal deri reaksiyonu) bildirmiştir; plasebo grubunda bildirim olmamıştır.

Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Ağır eozinofilik astım

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 ila 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.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

Plasebo kontrollü çalışmada, lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örneğin; eritem, kaşıntı), plasebo alan hastaların $\leq 1\%$ ile karşılaştırıldığında, 100 mg mepolizumab alan hastaların %2'sinde görülmüştür.

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA)

Plasebo kontrollü çalışmada, lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örneğin; ağrı, eritem, şişme), plasebo alan hastaların %13'ü ile karşılaştırıldığında, 300 mg mepolizumab alan hastaların %15'inde görülmüştür.

Hipereozinofilik sendrom (HES)

Plasebo kontrollü çalışmada, lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (örneğin; yanma, kaşınma), plasebo alan hastaların %4'ü ile karşılaştırıldığında, 300 mg mepolizumab alan hastaların %7'sinde görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

Ağır eozinofilik astım

37 adolesan (12-17 yaşında) 24 ila 52 haftalık dört plasebo kontrollü çalışmaya (25 intravenöz veya subkütan mepolizumab tedavisi) kaydedilmiştir. 36 pediyatrik hasta (6-11 yaşında) açık etiketli bir çalışmada 12 hafta boyunca subkütan mepolizumab almıştır. Tedavide verilen 8 haftalık bir aradan sonra, bu hastaların 30'u 52 hafta boyunca daha mepolizumab almıştır. Güvenlilik profili yetişkinlerde görülene benzerdir. Hiçbir ek advers reaksiyon tanımlanmamıştır.

Hipereozinofilik sendrom (HES)

12-17 yaşlarında 4 adolesan, plasebo kontrollü 200622 çalışmasına kaydedilmiştir; 32 hafta boyunca bir adolesan 300 mg mepolizumab, 3 adolesan plasebo almıştır. Adolesanların tümü 20 haftalık açık etiketli uzatma çalışması 205203'e devam etmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

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 (TUFAM)'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 şekilde 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 eozinofilik astım

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) (plaseboya kıyasla %84'lük azalma). Açık etiketli uzatma çalışmalarında medyan 2,8 yıl (4 hafta ila 4,5 yıl) boyunca tedavi gören ağır refrakter eozinofilik astım hastalarında (n=998) kan eozinofil düzeylerindeki bu düşüş miktarı 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 (n=16) 52. haftaya kadar 48 hücre/mikroL'ye (n=15); 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 düşüş anlamına gelmektedir.

Yetişkinler, adolesanlar ve çocuklarda, bu düşüş miktarı tedavinin ilk 4 haftasında gözlemlenmiştir.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

Nazal polipli kronik rinosinüziti olan hastalarda, 52 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan yoldan uygulanan 100 mg dozdan sonra, kan eozinofil düzeyleri başlangıçtaki 390 hücre/mikroL geometrik ortalama sayımından (n=206) 52. haftaya kadar 60 hücre/mikroL'ye (n=126) düşmüştür ve bu geometrik ortalama sayımda plaseboya kıyasla %83'lük bir azalmaya denk gelmektedir. Bu azalma miktarı tedavinin ilk 4 haftası içerisinde görülmüştür ve 52 haftalık tedavi süresince devam etmiştir.

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA)

Eozinofilik granülomatozis polianjitisi olan hastalarda, 52 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan yoldan uygulanan 300 mg dozdan sonra, kan eozinofil düzeyleri başlangıçtaki 177 hücre/mikroL geometrik ortalama sayımından (n=68) 52. haftada 38 hücre/mikroL'ye (n=64) düşmüştür. Plaseboya kıyasla geometrik ortalama sayımda %83'lük bir azalma olmuştur ve bu azalma miktarı tedavinin ilk 4 haftası içerisinde görülmüştür.

Hipereozinofilik sendrom (HES)

Hipereozinofilik sendromu olan hastalarda (yetişkin/adolesan), 32 hafta boyunca 4 haftada bir subkütan yoldan uygulanan 300 mg dozdan sonra, kan eozinofil düzeylerindeki düşüş tedavinin ilk 2 haftası içinde görülmüştür. 32. haftada, kan eozinofil düzeyleri başlangıçtaki 1460 hücre/mikroL geometrik ortalama sayımından (n=54) 70 hücre/mikroL'ye (n=48) düşmüştür ve plaseboya kıyasla geometrik ortalama sayımda %92'lik bir azalma olmuştur. Bu azalma miktarı, açık etiketli uzatma çalışmasında mepolizumab tedavisine devam eden hastalarda 20 hafta daha devam etmiştir.

İmmünojenisite

Ağır eozinofilik astım, nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS), eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA) ve hipereozinofilik sendrom (HES)

Protein ve peptit tedavilerinin potansiyel immünojenik özellikleriyle tutarlı olarak, hastalar tedaviden sonra mepolizumaba antikor geliştirebilir. Plasebo kontrollü çalışmalarda, subkütan 100 mg dozuyla tedavi edilen ağır eozinofilik astımlı yetişkin ve adolesanların 15/260'ı (%6), 100 mg dozuyla tedavi edilen nazal polipli kronik rinosinüzitli yetişkinlerin 6/196'sı (%3), 300 mg dozuyla tedavi edilen eozinofilik granülomatozis polianjitisi yetişkinlerin 1/68'i (<%2) ve 300 mg dozuyla tedavi edilen hipereozinofilik sendromlu yetişkin ve adolesanların 1/53'ü (%2) en az bir doz mepolizumab aldıktan sonra belirlenebilir anti-mepolizumab antikorları geliştirmiştir.

Mepolizumabın açık etiketli uzatma çalışmalarında medyan 2,8 yıl (4 hafta ila 4,5 yıl aralığında) boyunca tedavi gören ağır refrakter eozinofilik astım hastalarındaki (n=998) veya 20 hafta boyunca tedavi edilen hipereozinofilik sendrom hastalarındaki (n=102) 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 antikorları görülmemiştir.

Ağır eozinofilik astımı bulunan bir yetişkin hastada nötralizan antikor belirlenmiştir; nazal polipli kronik rinosinüzit, eozinofilik granülomatozis polianjitis ve hipereozinofilik sendrom hastalarında bu durum görülmemiştir. 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

Ağır eozinofilik astım

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-adrenajik 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'tür. 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
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
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 subkütan 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 (20 - 75)	0 (-20 - 33,3)
Medyan fark (%95 GA)	-30 (-66,7 - 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 uzatma çalışmalarında MEA115666, MEA115661 ve 201312'deki uzun süreli etkililik profili genellikle plasebo kontrollü 3 çalışmadakiyle tutarlıdır.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS)

205687 (SYNAPSE) çalışması; nazal polipli kronik rinosinüziti bulunan ve 18 yaş ve üzerindeki 407 hastada yapılmış 52 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır.

Çalışmaya; nazal obstrüksiyon VAS (vizüel analog skala) semptom skoru >5 (maksimum skor 10), genel VAS semptom skoru >7 (maksimum skor 10) ve endoskopik bilateral NP skoru \geq 5 (maksimum skor 8, her bir nazal kavite için minimum skor 2) olan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca, hastalarda son 10 yılda en az bir nazal polip için cerrahi öyküsü koşulu aranmıştır.

Başlangıçtaki ana karakteristik özellikler şunları içermiştir: Toplam endoskopik NP skoru ortalaması (SD) 5,5 (1,29), nazal obstrüksiyon VAS skoru ortalaması (SD) 9 (0,83), genel VAS semptom skoru ortalaması (SD) 9,1 (0,74), koku kaybı VAS skoru ortalaması (SD) 9,7 (0,72) ve Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-22) ortalaması (SD) 64,1 (18,32). Geometrik ortalama eozinofil sayımı 390 hücre/mikroL olmuştur (%95 GA: 360, 420). Ayrıca, hastaların %27'sinde aspirinle tetiklenen solunum yolu hastalığı (AERD) ve %48'inde nazal polipli kronik rinosinüzit için son 12 ayda en az 1 kez OKS kullanımı vardır.

Hastalar, intranasal kortikosteroid tedavisine ek olarak 4 haftada bir subkütan yolla uygulanan 100 mg mepolizumab veya plasebo almıştır.

Eş primer sonlanım noktaları toplam endoskopik NP skorunda başlangıca göre 52. haftadaki değişim ve ortalama nazal obstrüksiyon VAS skorunda başlangıca göre 49-52 hafta boyunca değişim olmuştur. Ana sekonder sonlanım noktası 52. haftaya kadar ilk NP cerrahisine dek olan süre olmuştur (cerrahi, nazal kavitede kesme ve doku alımı (örneğin, polipektomi) ile sonuçlanan ve alet içeren herhangi bir prosedür olarak tanımlanmıştır). Mepolizumab kullanan hastalar, plaseboya kıyasla, 52. haftadaki total endoskopik NP skorunda ve 49-52. haftalar boyunca nazal obstrüksiyon VAS skorunda anlamlı şekilde daha fazla gelişme (düşüş) göstermiştir ve tüm sekonder sonlanım noktaları mepolizumab lehine istatistiksel olarak daha anlamlı olmuştur (bkz. Tablo 5 ve Şekil 1).

Tablo 5: Primer ve sekonder sonlanım noktaları için sonuçların özeti (tedavi amaçlı popülasyon)

	Plasebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Eş primer sonlanım noktaları		
Toplam endoskopik skoru, 52. hafta^a		
Başlangıçta medyan skor (min, maks)	6 (0, 8)	5 (2, 8)
Başlangıç p değerinden medyan değişim ^b	0	-1
		<0,001
Medyanlardaki fark (%95 GA) ^c		-0,73 (-1,11, -0,34)
≥1-puan gelişmesi, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-puan gelişmesi, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nazal obstrüksiyon VAS skoru (49 ila 52. haftalar)^a		
Başlangıçta medyan skor (min, maks)	9,14 (5,31, 10)	9,01 (6,54, 10)
Başlangıç p değerinden medyan değişim ^b	-0,82	-4,41
		<0,001
Medyanlardaki fark (%95 GA) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
>1-puan gelişmesi, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-puan gelişmesi, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Ana sekonder sonlanım noktası		
İlk nazal polip cerrahisine kadar geçen süre		
Cerrahi işlem geçiren katılımcılar	46 (23)	18 (9)
Tehlike oranı (Mepolizumab/Plasebo) (%95 GA) ^e		0,43 (0,25, 0,76)
p değeri ^e		0,003
Diğer sekonder sonlanım noktaları		
Genel VAS skoru (49-52. haftalar)^a		
Başlangıçta medyan skor (min, maks)	9,20 (7,21, 10)	9,12 (7,17, 10)
Başlangıç p değerinden medyan değişim ^b	-0,90	-4,48
		<0,001
Medyanlardaki fark (%95 GA) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
≥2,5 puan gelişmesi, n (%) ^f	40	64
SNOT-22 toplam skoru, 52. hafta^{a, g}		
n	198	205
Başlangıçta medyan skor (min, maks)	64 (19 - 110)	64,0 (17 - 105)
Başlangıç p değerinden medyan değişim ^b	-14	-30
		<0,001
Medyanlardaki fark (%95 GA) ^c		-16,49 (-23,57 -9,42)
≥28 puan gelişmesi (%) ^f	32	54

Nazal polip için sistemik kortikosteroid gereken hastalar, 52. haftaya kadar		
≥1 kez kullanan hastaların sayısı	74 (37)	52 (25)
Plaseboya risk oranı (%95 GA) ^h		0,58 (0,36 - 0,92)
p değeri ^h		0,020
Kompozit VAS skoru – nazal semptomlar (49-52. haftalar)^{a, i}		
Başlangıçta medyan skor (min, maks)	9,18 (6,03, 10)	9,11 (4,91, 10)
Başlangıç p değerinden medyan değişim ^b	-0,89	-3,96
		<0,001
Medyanlardaki fark (%95 GA) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
≥2 puan gelişmesi (%) ^f	40	66
Koku kaybı VAS skoru (49-52. haftalar)^a		
Başlangıçta medyan skor (min, maks)	9,97 (6,69, 10)	9,97 (0,94 - 10)
Başlangıç p değerinden medyan değişim ^b	0	-0,53
		<0,001
Medyanlardaki fark (%95 GA) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
≥3 puan gelişmesi (%) ^f	19	36

^a Vizit öncesinde nazal cerrahisi/sinoplastisi olan hastalara nazal cerrahi/sinoplasti öncesi gözlemlenen en kötü skor verilmiştir. Nazal cerrahisi/sinoplastisi olmayıp çalışmadan ayrılan hastalara ayrılmadan önceki gözlemlenen en kötü skor verilmiştir.

^bWilcoxon sıralama toplamı testine göre.

^cTedavi grubu, coğrafi bölge, başlangıç skoru ve log(e) başlangıç kan eozinofil sayımının eşdeğişkenleri ile dağılım regresyonu.

^dBu değerlendirme için nazal obstrüksiyon VAS'indeki 3 puan gelişmesi hasta için anlamlı değişiklik olarak tanımlanmıştır.

^eTedavi grubu, coğrafi bölge, başlangıç toplam endoskopik skoru (merkezi okuma), başlangıç nazal obstrüksiyon VAS, log(e) başlangıç kan eozinofil sayımı ve önceki cerrahilerin sayısının (1, 2, >2 sıralı olarak) eşdeğişkenleri ile Cox Orantısal Tehlikeler Modelinden tahmin edilmiştir.

^fBu değerlendirme için gelişme sınırı hasta için anlamlı değişiklik olarak tanımlanmıştır.

^gNazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) ile bağlantılı semptomlar ve etkinin tüm 6 alanında görülen gelişme.

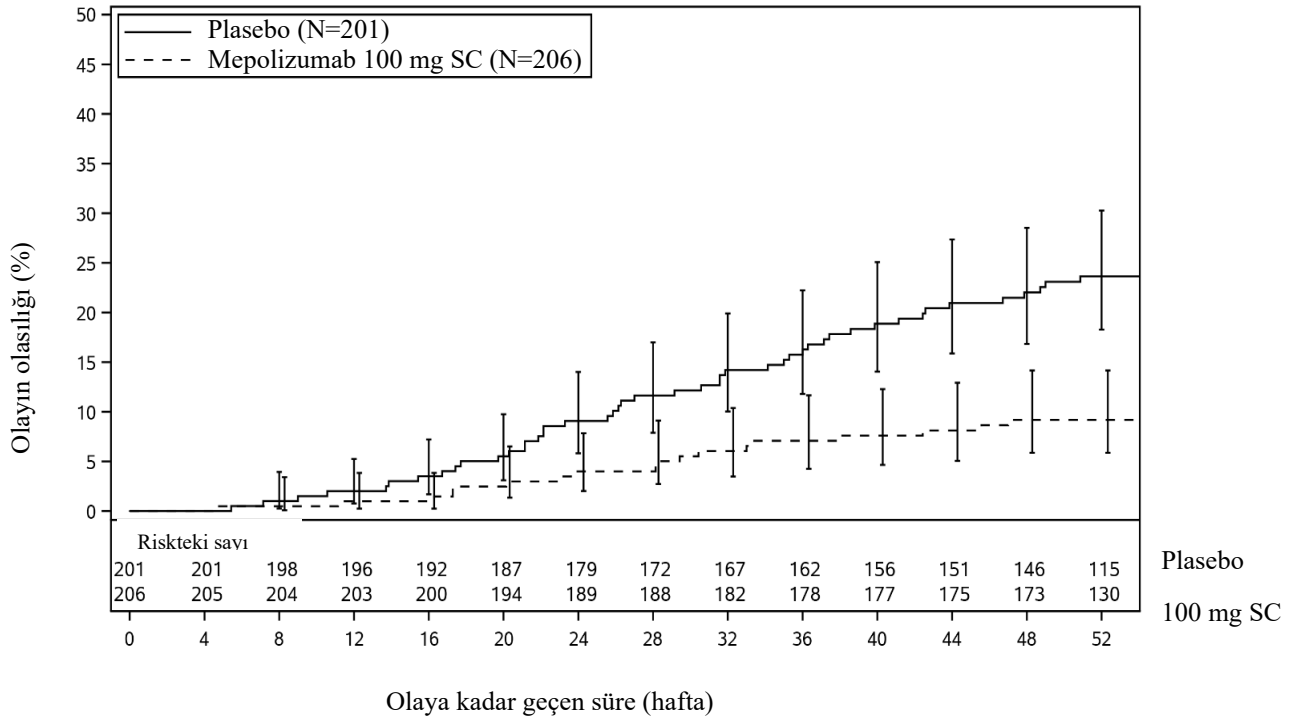
^hTedavi grubu, coğrafi bölge, son 12 aydaki NP için OKS kurslarının sayısı (0, 1, >1 sıralı olarak), başlangıç toplam Endoskopik Nazal Polips skoru (merkezi okuma), başlangıç nazal obstrüksiyon VAS skoru ve log(e) başlangıç kan eozinofil sayımının eşdeğişkenleri ile lojistik regresyon modeli kullanılarak yapılan analiz.

ⁱNazal obstrüksiyon, nazal akıntı, boğazda mukus ve koku kaybının kompozit VAS skoru.

İlk NP cerrahisine kadar geçen süre

52 haftalık tedavi periyodu boyunca, mepolizumab grubundaki hastaların NP cerrahisi geçirme olasılığı, plasebo grubundakilere kıyasla, daha düşük olmuştur. Tedavi periyodu sonrasında cerrahi riski, plasebo ile karşılaştırıldığında, mepolizumab ile tedavi edilen hastalarda %57 daha düşük olmuştur (Tehlike Oranı: 0,43; %95 GA 0,25, 0,76; p=0,003).

Şekil 1: İlk NP cerrahisine kadar geçen süre için Kaplan Meier Eğrisi



Cerrahili hastaların oranının post-hoc analizi, plaseboya kıyasla cerrahi olasılığında %61 azalma göstermiştir (OR: 0,39, %95 GA: 0,21, 0,72; p= 0,003).

Eşlik eden astımı olan nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) hastaları

Önceden tanımlanmış analizler, eşlik eden astımı olan 289 hastada (%71), plasebo ile kıyaslandığında, 100 mg mepolizumab alan hastalardaki genel popülasyonda görülenle uyumlu olarak eş primer sonlanım noktalarında gelişme göstermiştir. Ek olarak bu hastalarda, plasebo ile kıyaslandığında, Astım Kontrol Anketi (ACQ-5) ile ölçüldüğü üzere 100 mg mepolizumab için astım kontrolünde 52. haftada başlangıca göre daha büyük bir gelişme görülmüştür (sırasıyla, medyan değişimlik [Q1, Q3] -0,80 [2,20, 0] ve 0 [-1,10, 0,20]).

Eozinofilik granülomatozis polianjitis (EGPA) hastaları

MEA115921; randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 52 haftalık bir çalışmadır ve bu çalışmada eozinofilik granülomatozis polianjiti bulunan, nükseden veya refrakter hastalık öyküsü olan, sabit oral kortikosteroid tedavisi gören (OKS; $\geq 7,5$ ila ≤ 50 mg/gün prednizolon/prednizon) ve sabit immünosupresan tedavisi olan veya olmayan (siklofosfamid dışında) 136 yetişkin hasta incelenmiştir. Çalışma süresince başka temel standart tedaviye de izin verilmiştir. %53 (n=72) aynı zamanda stabil immünosupresan tedavi de görmüştür. Organları veya yaşamı tehdit eden eozinofilik granülomatozis polianjiti bulunan hastalar MEA115921 çalışmasına dahil edilmemiştir.

Hastalar; temel prednizolon/prednizon tedavilerine ek olarak immünosupresan tedavili veya immünosupresan tedavisiz şekilde 4 haftada bir subkütan olarak uygulanan 300 mg mepolizumab veya plasebo almışlardır. OKS dozu araştırmacının değerlendirmesine göre azaltılmıştır.

Remisyon

Eş primer sonlanım noktaları, Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) = 0 artı ≤ 4 mg/gün prednizolon/prednizon dozu olarak tanımlanan remisyonun toplam birikmiş süresi ve tedavinin 36. ve 48. haftalarında remisyonundaki hastaların oranı olmuştur. BVAS=0, aktif vaskülit olmamasını temsil etmektedir.

Plasebo ile kıyaslandığında, 300 mg mepolizumab alan hastalar remisyonunda çok daha yüksek birikmiş süreye ulaşmıştır. Ek olarak, plaseboya kıyasla, 300 mg mepolizumab alan hastaların çok daha yüksek bir oranında 36. ve 48. haftalarda remisyon görülmüştür (bkz. Tablo 6).

Her iki eş primer sonlanım noktası için, plasebo ile karşılaştırıldığında, 300 mg mepolizumab tedavisini takiben görülen yararlı etki hastaların temel kortikosteroidlerine ek olarak immünoşupresan tedavi alıp almamalarından bağımsız olmuştur.

Sekonder sonlanım noktası remisyonu tanımı olarak BVAS=0 artı $\leq 7,5$ mg/gün prednizolon/prednizon kullanılarak, 300 mg mepolizumab alan hastalar remisyonunda çok daha yüksek birikmiş süreye ulaşmıştır ($p < 0,001$) ve plaseboya kıyasla hastaların daha yüksek bir oranı 36. ve 48. haftalarda remisyonunda olmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 6: Eş primer sonlanım noktalarının analizleri

	Hastaların sayısı (%)	
	Plasebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
52 haftada birikmiş remisyon süresi		
0	55 (81)	32 (47)
>0 ila <12 hafta	8 (12)	8 (12)
12 ila <24 hafta	3 (4)	9 (13)
24 ila <36 hafta	0	10 (15)
≥ 36 hafta	2 (3)	9 (13)
Risk oranı (mepolizumab/plasebo)		5,91
%95 GA	---	2,68 - 13,03
p değeri	---	<0,001
Remisyonundaki hastalar, 36. ve 48. hafta	2 (3)	22 (32)
Risk oranı (mepolizumab/plasebo)		16,74
%95 GA	---	3,61 - 77,56
p değeri	---	<0,001

>1 risk oranı mepolizumab lehinedir. Remisyon: BVAS=0 ve OKS dozu ≤ 4 mg/gün.

Nüksetme

Plasebo ile kıyaslandığında, ilk nüksetmeye kadar olan süre 300 mg mepolizumab alan hastalar için çok daha uzun olmuştur ($p < 0,001$). Ek olarak, plaseboya kıyasla, mepolizumab alan hastalarda yıllık nüksetme oranında %50 azalma olmuştur: sırasıyla, 2,27 ve 1,14.

Oral kortikosteroid dozunda azalma

Plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, mepolizumab ile tedavi edilen hastalarda 48-52. haftalar boyunca günlük OKS kullanımı çok daha düşük bir ortalama olmuştur. 48 ila 52. haftalar boyunca, mepolizumab ile tedavi edilen hastaların %59 ve %44'ü sırasıyla $\leq 7,5$ mg ve ≤ 4 mg şeklinde günlük ortalama OKS dozuna ulaşmıştır (plasebo grubunda %33 ve %7 ile

karşılaştırıldığında). Mepolizumab grubundaki hastaların %18'i OKS'yi tamamen azaltabilmiştir (plasebo grubunda %3 ile karşılaştırıldığında).

Astım Kontrol Anketi – 6 (ACQ-6)

Mepolizumabla tedavi edilen hastalarda, plasebo alan hastalarla kıyaslandığında, 49-52. haftalar süresince ortalama ACQ 6 skorunda anlamlı gelişme olmuştur.

Hipereozinofilik sendrom (HES)

200622 çalışması randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 32 haftalık bir çalışmadır ve bu çalışmada hipereozinofilik sendromu bulunan 12 yaş ve üzerindeki 108 hasta incelenmiştir. Hastalar, hipereozinofilik sendrom tedavilerine devam ederken her 4 haftada bir subkütan yolla uygulanan 300 mg mepolizumab veya plasebo almıştır. 200622 çalışmasında, hipereozinofilik sendrom tedavisi OKS, immünosupresif, sitotoksik tedavi veya omeprazol gibi hipereozinofilik sendromla bağlantılı diğer semptomatik tedavileri içermiş ancak bunlarla sınırlı kalmamıştır.

Çalışmaya giren hastalar son 12 ay içerisinde en az iki hipereozinofilik sendrom alevlenmesi yaşamış ve görüntüleme sırasında ≥ 1000 hücre/mikroL kan eozinofil sayımı olmuştur. FIP1L1-PDGFR α kinaz pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

200622 çalışmasının primer sonlanım noktası, 32 haftalık tedavi periyodu süresince bir hipereozinofilik sendrom alevlenmesi yaşayan hastaların oranı olmuştur. Hipereozinofilik sendrom alevlenmesi, OKS'yi artırma veya sitotoksik veya immünosupresif hipereozinofilik sendrom tedavisinin artırılması/eklenmesi ihtiyacına yol açan hipereozinofilik sendrom bulgu ve semptomlarının kötüleşmesi veya kan eozinofillerin artması nedeniyle körleştirilmiş aktif OKS alınması (≥ 2 defa) olarak tanımlanmıştır.

Primer analiz, mepolizumab ve plasebo tedavi gruplarında hipereozinofilik sendrom alevlenmesi yaşayan veya çalışmadan ayrılan hastaları karşılaştırmıştır. 32 haftalık tedavi periyodu sonunda, plaseboya kıyasla, 300 mg mepolizumab ile tedavi edildiklerinde %50 daha az hasta hipereozinofilik sendrom alevlenmesi yaşamış veya çalışmadan ayrılmıştır (sırasıyla %56'ya karşı %28) (OR 0,28, %95 GA: 0,12 - 0,64) (bkz. Tablo 7).

Sekonder sonlanım noktaları ilk hipereozinofilik sendrom alevlenmesine kadar geçen süre, 20. haftadan 32. haftaya kadar hipereozinofilik sendrom alevlenmesi yaşayan hastaların oranı, hipereozinofilik sendrom alevlenmeleri oranı ve başlangıca göre yorgunluk şiddetinde değişiklik olmuştur. Tüm sekonder sonlanım noktaları istatistiksel açıdan anlamlı olmuştur ve primer sonlanım noktasını desteklemiştir (bkz. Şekil 2 ve Tablo 8).

Tablo 7: Primer sonlanım noktası sonuçları/tedaviye yönelik popülasyonda analiz (200622 çalışması)

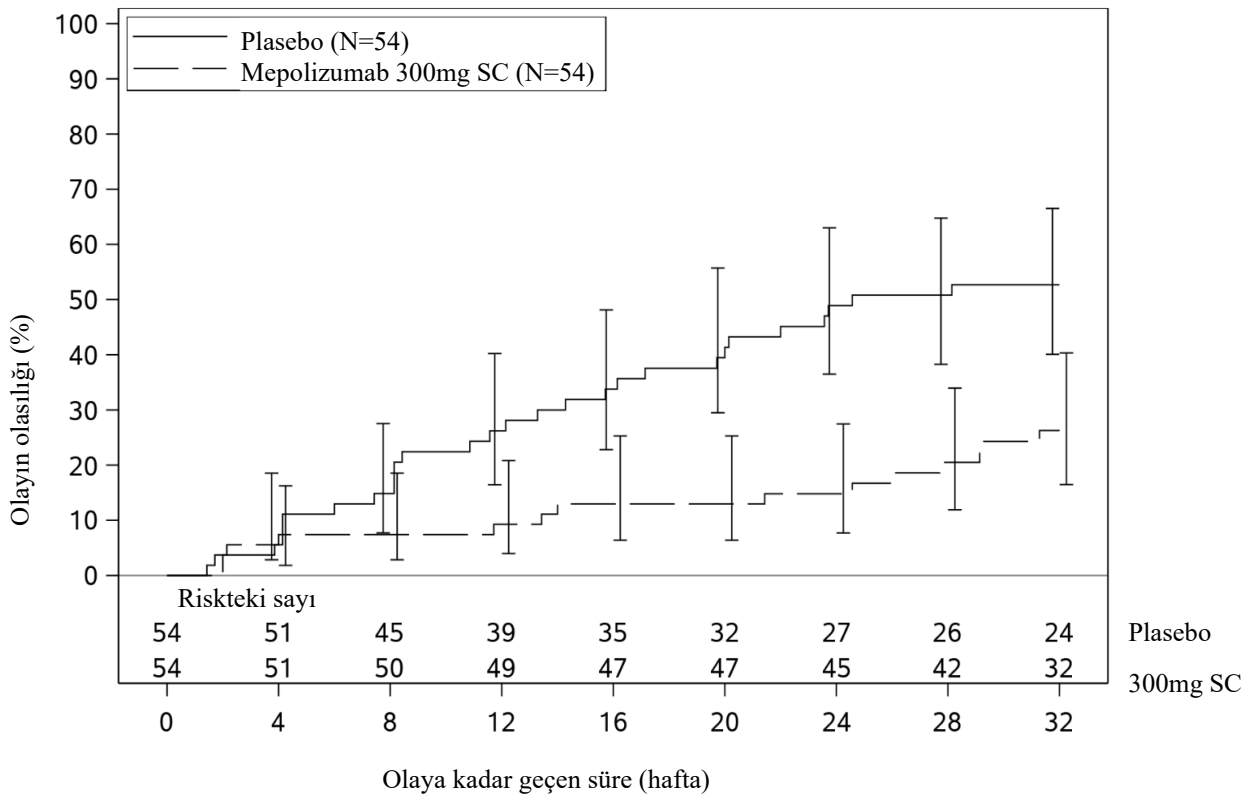
	Mepolizumab 300 mg N= 54	Plasebo N= 54
Hipereozinofilik sendrom alevlenmesi yaşamış hastaların oranı		
≥1 alevlenme yaşamış veya çalışmadan ayrılmış hastalar (%)	15 (28)	30 (56)
≥1 alevlenme yaşamış hastalar (%)	14 (26)	28 (52)
Alevlenme yaşamamış ve çalışmadan ayrılmış hastalar (%)	1 (2)	2 (4)
Risk oranı (%95 GA)	0,28 (0,12 - 0,64)	
CMH p değeri	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

İlk alevlenmeye kadar geçen süre

300 mg mepolizumab alan hastalar, plaseboya kıyasla, ilk hipereozinofilik sendrom alevlenmesine kadar geçen sürede anlamlı bir artış görmüştür. Tedavi periyodu sonrasında ilk hipereozinofilik sendrom alevlenmesinin riski, plaseboya kıyasla, mepolizumabla tedavi edilen hastalarda %66 daha düşük olmuştur (Tehlike Oranı: 0,34; %95 GA 0,18, 0,67; p=0,002).

Şekil 2: İlk hipereozinofilik sendrom alevlenmesine kadar geçen süre için Kaplan Meier Eğrisi



Tablo 8: Tedavi amaçlı popülasyonda diğer sekonder sonlanım noktalarının sonuçları (200622 çalışması)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Plasebo N= 54
20. hafta-32. hafta boyunca (20. ve 32. haftalar dahil) hipereozinofilik sendrom alevlenmeleri		
≥1 alevlenmeli veya çalışmadan ayrılan hastalar (%)	9 (17)	19 (35)
Risk oranı (%95 GA)	0,33 (0,13 - 0,85)	
CMH p değeri	0,02	
Hipereozinofilik sendrom alevlenmeleri oranı		
Tahmini ortalama oran/yıl	0,50	1,46
Olay oranı (%95 GA) ^a	0,34 (0,19 - 0,63)	
Wilcoxon sıralama toplamı testi p değeri	0,002	
Kısa Yorgunluk Envanteri (BFI) 3. Maddeye göre 32. haftada yorgunluk şiddetinde başlangıca göre değişim^b (son 24 saat süresince en kötü yorgunluk seviyesi)		
BFI 3. maddede medyan değişiklik	-0,66	0,32
Karşılaştırma (mepolizumab ve plasebo) Wilcoxon sıralama toplamı testi p değeri	0,036	

^aOlay oranı <1 olduğunda mepolizumab lehinedir.

^bGözlemlenen en kötü değerle eksik verisi olan hastalar dahil edilmiştir. BFI 3. madde derece: 0=yorgunluk yok ila 10=tahmin edilebilecek en kötü seviyede.

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Açık etiketli uzatma

205203 çalışması, 200622 çalışmasının 20 haftalık, açık etiketli uzatmasıdır. Hipereozinofilik sendrom tedavisinin lokal tedavi standardına göre ayarlanmasına izin verilmişken 300 mg mepolizumab tedavisinin 4. haftada başlaması korunmuştur. Bu çalışmada, 200622 çalışması sırasında hipereozinofilik sendrom alevlenmelerinin azaltılması üzerinde mepolizumab tedavisinin etkisi 205203 çalışmasında mepolizumab tedavisini sürdüren hastalarda devam etmiştir ve hastaların %94'ü (47/50) bir alevlenme yaşamamıştır.

Açık etiketli uzatmanın 0 ila 4. haftaları boyunca OKS gereken 72 hastanın %28'inde, 16 ila 20. haftalar boyunca ortalama günlük OKS dozunda ≥%50 doz azaltımına ulaşılmıştır.

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).

Eozinofilik granülomatosis polianjitis (EGPA)

6 ila 17 yaşındaki çocuklarda ve adolesanlarda klinik veri bulunmamaktadır.

Hipereozinofilik sendrom (HES)

200622 çalışmasına dört adolesan (12 ila 17 yaşlarında) alınmıştır; 32 hafta boyunca bir adolesan 300 mg mepolizumab almışken 3 adolesan plasebo almıştır. 32 haftalık 200622 çalışmasında mepolizumab ile tedavi edilen bir adolesan hipereozinofilik sendrom alevlenmesi yaşamamıştır. 200622 çalışmasını tamamlayan dört adolesanın tamamı 20 haftalık açık etiketli uzatma çalışması 205203'e devam etmiştir ve bu çalışmada 4 adolesandan birinde hipereozinofilik sendrom alevlenmesi görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Mepolizumab astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında subkütan uygulamadan sonra 12,5 mg ila 250 mg doz aralığında yaklaşık doza orantılı farmakokinetik göstermiştir. 300 mg mepolizumabın subkütan uygulamasının sistemik maruziyeti 100 mg mepolizumabınkinin yaklaşık 3 katı olmuştur. 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_{maks}) 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 antikorudur.

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:

Ağır eozinofilik astım ve hipereozinofilik sendrom (HES)

Pediyatrik popülasyonda sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur (eozinofilik özofajit olan 59 gönüllü, ağır refrakter eozinofilik astım olan 55 hasta ve hipereozinofilik sendromu olan 1 hasta). İntravenöz mepolizumabın farmakokinetiği, eozinofilik özofajit olan 2-17 yaşındaki

hastada 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 veya hipereozinofilik sendrom 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 (\geq 65 yaşında) sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur (N=90). Bununla birlikte, 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 karsinogenisite 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 azalmayla 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 dođurđanlık ve genel üreme toksisitesi çalışmalarında fertilitede bozukluk gözlemlenmemiştir. Bu çalışmaya yavrulayan hayvanlar veya işlevsel yavru değerlendirmesi dahil değerdir.

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 alışması yapılmadığı için, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için kullanıma hazır enjektörü orijinal kutusunda saklayınız.

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

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

NUCALA kullanıma hazır enjektör

Sabit iğneli (paslanmaz çelik) ve pasif güvenli iğne korumalı Tip 1 cam enjektör içinde 1 mL çözelti.

Ambalaj boyutları:

1 kullanıma hazır enjektör

3 kullanıma hazır enjektörden 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 enjektör buzdolabından çıkardıktan sonra, NUCALA enjeksiyonu yapılmadan önce en az 30 dakika enjektörün oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

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

İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" 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

2022/802

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ