

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 SC enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 100 mg mepolizumab içermektedir. Sulandırma sonrasında çözeltinin her ml'sinde 100 mg mepolizumab bulunur.

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

Yardımcı maddeler:

Sulandırma sonrasında çözeltinin her 1 ml'sinde
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat 6,13-7,97 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.
Liyofilize beyaz toz.

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 beta2 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/ μ l veya önceki 12 ay içerisinde ≥ 300 hücre/ μ l olan erişkinler, adolesanlar ile 6 yaş ve üzeri çocuklarda ağır persistan astımın tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NUCALA ağır refrakter eozinofilik astımın tanı ve tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından reçete edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ile 12 yaş ve üzeri adolesanlarda

Önerilen NUCALA dozu 4 haftada bir kez subkutan yoldan verilen 100 mg'dır.

6-11 yaş arası çocuklarda

Önerilen NUCALA dozu 4 haftada bir kez subkutan yoldan verilen 40 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 bazda gözden geçirilmelidir.

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 yaşından küçük çocuklar

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

6-17 yaş arası çocuklar

Ağır refrakter eozinofilik astımı olan 6-17 yaş arası çocuklarda ve adölesanlarda NUCALA'nın pozolojisi sınırlı etkililik, farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarla belirlenmiştir ve modelleme ve simülasyon verileri ile desteklenmiştir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriatrik popülasyon

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

Uygulama şekli:

NUCALA sadece subkutan enjeksiyon yoluyla kullanılabilir ve bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır. Üst kol, uyluk veya karına uygulanabilir.

Tozun uygulama öncesinde sulandırılması gerekir ve sulandırılan çözelti hemen kullanılmalıdır. İlacın uygulamadan önce sulandırılmasıyla ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

NUCALA'nın her flakonu tek bir hasta için kullanılmalı ve flakonun geri kalanı atılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Astım alevlenmeleri

NUCALA akut astım alevlenmelerinin tedavisinde kullanılmamalıdır.

Tedavi sırasında astımla ilişkili advers olaylar veya alevlenmeler görülebilir. Hastalara, tedaviye başladıktan sonra astımları kontrol altına alınamadığı veya kötüleştiği takdirde doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

Kortikosteroidler

NUCALA tedavisine başlandıktan sonra kortikosteroidlerin aniden kesilmesi önerilmemektedir. Gerekğinde, kortikosteroid dozlarının azaltılması aşamalı olarak ve bir doktor gözetiminde yapılmalıdır.

Aşırı duyarlılık ve uygulamayla ilişkili reaksiyonlar

NUCALA'nın uygulanmasının ardından aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren akut ve gecikmeli sistemik reaksiyonlar (örneğin, anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, hipotansiyon) oluşmuştur. Bu reaksiyonlar genel olarak ilacın uygulanmasından sonraki bir kaç saat içerisinde görülür, ancak bazı durumlarda gecikmeli (örneğin, tipik olarak bir kaç gün içerisinde) olarak ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar uzun süreli tedavi sonrasında ilk kez ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bir aşırı duyarlılık reaksiyonu durumunda klinik açıdan uygun tedavi başlatılmalıdır.

Parazit enfeksiyonları

Eozinofillerin bazı helmint enfeksiyonlarına verilen immünolojik yanıtta rolü olabilir. Önceden helmint enfeksiyonu bulunan hastaların tedaviye başlanmadan önce tedavi edilmesi gerekir. Eğer hastalarda NUCALA ile tedavi sırasında enfeksiyon oluşursa ve hastalar anti-helmint tedavisine yanıt vermiyorlarsa, tedavinin geçici olarak kesilmesi düşünülebilir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

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

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 (atılımında) sitokrom P450 enzimleri, dışa atım (efflux) pompaları ve proteine bağlanma mekanizmalarının rolü yoktur. Hepatositler üzerindeki aynı türden reseptörleri ile etkileşim yoluyla artmış proenflamatuvar sitokin (örn. IL-6) düzeylerinin, CYP450 enzimlerinin ve ilaç taşıyıcılarının oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir ancak ağır refrakter eozinofilik astımda sistemik pro-enflamatuvar belirteçlerin yükselmesi en düşük düzeydedir ve hepatositler üzerinde IL-5 reseptör alfa ekspresyonu yönünde bir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle başka ilaçlarla etkileşim potansiyeli düşüktür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

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 engelini aşar. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesine işaret etmemektedir(bkz. Bölüm 5.3). İnsan fetusuna zarar verme potansiyeli bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi

Mepolizumabın insan sütüne geçtiğine ilişkin veri yoktur. 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 üremeyi etkileyip etkilemediğiyle ilgili veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, anti-IL5 tedavisinin üreme yeteneği üzerinde advers etkiler yaratmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Yetişkinler ve adölesanlar

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

Advers reaksiyonların listelenmiş özeti

Aşağıdaki tabloda, subkutan yoldan 100 mg mepolizumab uygulanan hastalarla (n=263) yapılan plasebo kontrollü çalışmalar ve pazarlama sonrası spontan bildirimlerden elde edilen advers reaksiyon verileri sunulmaktadır.

Güvenlilik verileri, medyan 2,8 yıl (4 hafta ila 4,5 yıl aralığında) tedavi edilen ağır refrakter eozinofilik astım hastalarında (n=998) yapılan açık etiketli uzatma çalışmalarından 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 duyarlılığı da içeren sistemik reaksiyonların sıklığının, plasebo ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Rapor edilen ilişkili durumla ilgili örnekler ve başlama zamanıyla ilgili açıklamalar için Bölüm 4.4.'e bakınız.

*** Pazarlama sonrası spontan bildirimlerden.

**** Rapor edilen sistemik alerjik olmayan ve uygulamayla ilişkili spontan bildirimlerden en sık belirtiler döküntü, kızarıklık ve miyalji olmuştur; bu belirtiler seyrek olarak ve 100 mg subkutan mepolizumab alan olguların $< 1\%$ 'inde bildirilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Plasebo kontrollü çalışmalarda 100 mg subkutan mepolizumab ve plaseboyla lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları sıklığının sırasıyla, % 8 ve % 3 olduğu saptanmıştır. Bu reaksiyonların tümü ciddi olmayan, hafif ve orta şiddette reaksiyonlar olup büyük bir çoğunluğu bir kaç gün içerisinde ortadan kalkmıştır. Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ağırlıklı olarak tedavinin başlangıcında ve ilk 3 enjeksiyon sırasında oluşurken, daha sonraki enjeksiyonlarda bildirilen sayı daha az olmuştur. Bu olaylarla birlikte bildirilen en yaygın belirtiler ağrı, eritem, şişkinlik, kaşıntı ve yanma hissi olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

24 ila 52 hafta süren dört plasebo kontrollü çalışmaya (intravenöz veya subkutan mepolizumab ile tedavi edilen 25) toplam 37 adolesan (12-17 yaş) kaydedilmiştir. 12 haftalık açık etiketli bir

çalışmada toplam 36 pediatrik hasta (6-11 yaş), subkutan yolla mepolizumab almıştır. Tedavinin 8 haftalık bir süre ile durdurulmasının ardından, bu hastalardan 30'u 52 hafta boyunca mepolizumab almaya devam etmiştir. Güvenlilik profili, erişkinlerde görülene benzer olmuştur. Ek advers reaksiyonlar 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 olan hastalara, intravenöz yoldan 1500 mg'a kadar tek doz uygulanmış, doz ile ilişkili toksisite belirtisi görülmemiştir.

Mepolizumabla doz aşımına ilişkin özgün bir tedavi yoktur. Doz aşımı durumunda, gerekli izlemle birlikte hastaya destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

İleri tedavi, klinik açıdan belirtildiği veya varsa ulusal zehirlenme merkezi tarafından önerildiği şekliyle uygulanmalıdır.

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 insandaki interleukin-5'i (IL-5) yüksek bir afinite ve özgüllükle hedef alan hümanize bir monoklonal antikordur (IgG1, kappa). IL-5 eozinofillerin büyüme ve farklılaşması, göçü, aktivasyonu ve yaşamasından sorumlu başlıca sitokindir. Mepolizumab nanomolar etkililiği ile eozinofil hücre yüzeyindeki IL-5 reseptör kompleksinin alfa zincirine IL-5'in bağlanmasını bloke ederek IL-5 biyoaktivitesini engeller, bu şekilde IL-5 sinyalizasyonunu önler ve eozinofillerin üretilmesini ve yaşamasını azaltır.

Farmakodinamik etkiler

Ağır refrakter eozinofilik astım hastalarında (yetişkin/ adölesan) 32 hafta süreyle 4 haftada bir subkutan yoldan uygulanan 100 mg'lık dozlar sonrasında kan eozinofilleri plaseboya göre % 84 oranında bir düşüşle 32. haftada başlangıçtaki geometrik ortalama olan 290 hücre/ μ L'den 40 hücre/ μ L'ye inmiştir (n=182). Açık etiketli ilave çalışmalarda medyan 2,8 yıl (4 hafta ila 4,5 yıl) boyunca tedavi gören ağır 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 subkutan yoldan mepolizumab uygulandığında, kan eozinofil düzeyleri 40 mg (<40 kg ağırlık için) dozdan sonra başlangıçtaki geometrik ortalama olan 306 hücre/ μ L'den (n=16) 52. haftaya kadar 48 hücre/ μ L'ye (n=15); 100 mg ($\geq$ 40 kg ağırlık için) dozdan sonra başlangıçtaki

geometrik ortalama olan 331 hücre/ μ L'den 52. haftaya kadar 44 hücre/ μ L'ye (n=10) düşmüştür. Bu değerler, tedavi başlangıcına göre sırasıyla, % 85 ve % 87 azalma anlamına gelmektedir.

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

İmmünojenite

Protein ve peptid tedavilerinin potansiyel immünojenik özellikleriyle tutarlı bir şekilde, tedaviden sonra hastalarda mepolizumab antikoru gelişebilir. Plasebo kontrollü çalışmalarda subkutan olarak 100 mg dozla tedavi edilen 15/260 (% 6) yetişkin ve adolesanda en az bir doz mepolizumab aldıktan sonra tespit edilebilir anti-mepolizumab antikoru oluşmuştur.

Medyan 2,8 yıl tedavi edilen (aralık 4 hafta ile 4,5 yıl) açık etiketli uzatma çalışmalarında, ağır refrakter eozinofilik astım hastalarında (n=998) mepolizumabın immünojenisite profili, plasebo kontrollü çalışmalarda gözlemlenene benzer olmuştur.

Subkutan uygulanan 40 mg (<40 kg vücut ağırlığı için) veya subkutan uygulanan 100 mg ($\geq$ 40 kg vücut ağırlığı için) sonrasında ağır refrakter eozinofilik astımı olan 6 ila 11 yaş arası çocuklardan 2/35'inde (% 6) çalışmanın ilk kısa fazı sırasında en az bir doz mepolizumab aldıktan sonra saptanabilir anti-mepolizumab antikoru oluşmuştur. Çalışmanın uzun süreli fazında hiçbir çocukta ölçülebilir anti-mepolizumab antikoru görülmemiştir. Bir yetişkin gönüllüde nötralize edici antikoru saptanmıştır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda anti-mepolizumab antikoru mepolizumabın farmakokinetiği ve farmakodinamiğini görülebilir bir şekilde etkilememiş olup, antikor titrasyonları ile kandaki eozinofil seviyesindeki değişim arasında ilişki olduğuna dair bulguya rastlanmamıştır.

Klinik etkililik

Mepolizumabın ağır refrakter eozinofilik astım hastalarından oluşan bir hedef grubun tedavisindeki etkililiği 12 yaş ve üzeri hastalarda, 3 ayrı randomize, çift kör, paralel gruplu, 24-52 hafta arasında değişen sürelerdeki klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu hastalar, sistemik oral kortikosteroidlere gerek duyan veya en azından yüksek dozlarda inhalasyon kortikosteroidler (İKS) ile birlikte ilave idame tedavisi/tedavileri dahil mevcut standart tedavileri ile kontrol altına alınamayan (önceki 12 ayda en az 2 ciddi alevlenme öyküsü olan) hastalardır. İlave idame tedavi, uzun etkili beta2 adrenerejik agonistler (LABA), lökotrien modifiye edici ilaçları, uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA), teofilin ve oral kortikosteroidleri (OKS) kapsamaktadır.

Yapılan iki alevlenme çalışmasına (MEA112997 ve MEA115588) 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 erişkinlerde <% 80, adolesanlarda ise <% 90) olması kriterlerine göre dahil edilmişlerdir. Önceki yılda ortalama alevlenme sayısı 3,6, ortalama bronkodilatör öncesi FEV₁ değeri beklenenin % 60'ı idi. Hastalar çalışmalar sırasında mevcut astım ilaçlarını almaya devam etmiştir.

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

Doz aralığı etkililiği MEA112997 (DREAM) çalışması

616 ağır refrakter eosinofilik astımlı hastayla 52 hafta süren, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, çok merkezli bir çalışma olan MEA112997 çalışmasında mepolizumab 75 mg, 250 mg veya 750 mg dozlarında intravenöz (IV) yoldan uygulandığında klinik açıdan önemli astım alevlenmelerini (oral/sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren ve/veya hastaneye yatış ve/veya acil servis ziyareti gerektiren kötüleşme olarak tanımlanmıştır) plaseboya göre anlamlı ölçüde azaltmıştır (bkz. Tablo 1).

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

	IV Mepolizumab			Plasebo
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	n=155
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 MEA115588 (MENSA) çalışması

MEA115588, periferik kan eozinofil değerleri tedavi başlangıcında 150 hücre/μl'e eşit veya daha büyük ya da son 12 ay içerisinde 300 hücre/μl'ye eşit veya daha büyük olarak tanımlanan ağır refrakter eozinofilik astımlı 576 hastada ek tedavi olarak mepolizumabın etkililiği ve güvenliliğini değerlendiren randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel gruplu, çok merkezli bir çalışmadır.

Hastalara 32 hafta boyunca 4 haftada bir subkutan yoldan verilen 100 mg mepolizumab, intravenöz yoldan verilen 75 mg mepolizumab veya plasebo tedavisi uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktası klinik açıdan anlamlı astım alevlenmelerinin sıklığı olmuştur ve her iki mepolizumab grubunda da saptanan azalmalar plaseboya göre istatistiksel açıdan anlamlı olmuştur (p<0.001). Tablo 2'de subkutanöz mepolizumab veya plaseboyla tedavi edilen hastalarda birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçları verilmektedir.

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

	Mepolizumab 100 mg (subkutan) N= 194	Plasebo N= 191
Birincil 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	
İkincil sonlanım noktaları		
Hastane yatışı/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	
Hastane yatışı 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 (SS)	1730 (659)	1860 (631)
Başlangıca göre Ortalama Değişim (SH)	183 (31)	86 (31)
Fark (plaseboya karşı mepolizumab)	98	
% 95 GA	(11, 184)	
p- değeri	0,028	
32. haftada St. George Solunum Anketi (SGRQ)		
Başlangıç (SS)	47,9 (19, 5)	46,9 (19,8)
Başlangıca göre Ortalama Değişim (SH)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Fark (plaseboya karşı mepolizumab)	-7,0	
% 95 GA	(-10,2, -3,8)	
p- değeri	<0,001	

Başlangıçtaki kan eozinofil sayısına göre alevlenme oranında azalma

Tablo 3'de iki alevlenme çalışmasının (MEA112997 ve MEA115588) başlangıç kan eozinofil değerlerine göre yapılan bileşik bir analizinin sonuçları verilmektedir. Plasebo grubundaki alevlenmelerin oranı, başlangıç kan eozinofil düzeyi arttıkça artmıştır. 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 sayısına göre klinik olarak anlamlı alevlenme oranının birleştirilmiş analizi

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Plasebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 hücre/μL		
n	123	66
Bir yıldaki alevlenme oranı	1,16	1,73
Plaseboya karşı mepolizumab		
Sıklık oranı (% 95 GA)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 ila <300 hücre/μL		
n	139	86
Bir yıldaki alevlenme oranı	1,01	1,41
Plaseboya karşı mepolizumab		
Sıklık oranı (% 95 GA)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 ila <500 hücre/μL		
n	109	76
Bir yıldaki alevlenme oranı	1,02	1,64
Plaseboya karşı mepolizumab		

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Plasebo N=346
Sıklık oranı (% 95 GA)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥500 hücre/μL		
n	162	116
Bir yıldaki alevlenme oranı	0,67	2,49
Plaseboya karşı mepolizumab		
Sıklık oranı (% 95 GA)	0,27 (0,19 ;0,37)	---

Oral kortikosteroid azaltma çalışması MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 çalışmasında 100 mg subkutan mepolizumabın eozinofilik enflamasyonu bulunan ağır astım olgularında astım kontrolünü sağlarken idame oral kortikosteroidlere (OKS) duyulan ihtiyacın azaltılması üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların kan eozinofil sayısı ≥150/μL veya tarama öncesindeki 12 ayda kan eozinofil sayısı ≥300/μL'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.

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

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

Tablo 4: MEA115575 çalışmasındaki birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçları

	ITT popülasyonu	
	Mepolizumab (100 mg subkutanöz) N= 69	Plasebo N= 66
Birincil 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/ tedavi bırakıldı	25 (% 36)	37 (% 56)
Olasılık oranı (% 95 GA)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-değeri	0,008	
İkincil Sonlanım Noktaları (20-24. haftalar)		

Günlük OKS dozunun 0 mg/gün'e düşürülmesi	10 (% 14)	5 (% 8)
Olasılık oranı (% 95 GA)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-değeri	0,414	
Günlük OKS dozunun ≤5mg/gün'e düşürülmesi	37 (% 54)	21 (% 32)
Olasılık 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 uzatma çalışmaları MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) ve 201312 (COSMEX)

Hastaların medyan 2,8 yıl tedavi edildiği (4 hafta ile 4,5 yıl aralığında) MEA115666, MEA115661 ve 201312 açık etiketli uzatma çalışmalarında, ağır refrakter eozinofilik astım hastalarında (n=998) mepolizumabın uzun dönem etkililiği, plasebo kontrollü 3 çalışmayla genel olarak uyumlu bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Ağır refrakter eozinofilik astım

MEA115588'de ve çift kör plasebo kontrollü 200862 çalışmasında 34 adölesan (12 ile 17 yaş) yer almıştır. Bu 34 olgudan 12'si plasebo, 9'u 75 mg intravenöz mepolizumab ve 13'ü subkutan olarak 100 mg mepolizumab almıştır. Bu çalışmaların birleşik analizinde, plaseboya kıyasla mepolizumab tedavisini takiben adölesanlarda klinik olarak anlamlı alevlenmelerde % 40 oranında bir azalma gözlenmiştir (sıklık oranı 0,60; % 95 GA: 0,17, 2,10)

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Astımlı hastalarda subkutan doz uygulamanın ardından mepolizumab, 12,5 mg ile 250 mg'lık bir doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı bir farmakokinetik göstermiştir.

Emilim

Sağlıklı gönüllüler veya astım hastalarına subkutanöz yoldan yapılan uygulamanın ardından mepolizumab yavaş emilmiştir, maksimum plazma konsantrasyonuna (T_{maks}) ulaşma medyan süresi 4-8 gün arasında değişmiştir.

Sağlıklı gönüllülerin karın, uyluk veya koluna yapılan tek bir subkutan uygulamanın ardından mepolizumabın mutlak biyoyararlanımı sırasıyla, % 64, % 71 ve % 75 olarak belirlenmiştir. Astım hastalarında subkutan yoldan kol bölgesine uygulanan mepolizumabın mutlak yararlanımı % 74-80 arasında değişmiştir. Dört haftada bir tekrarlanan subkutan uygulamanın ardından kararlı durumda yaklaşık iki kat daha fazla birikim olduğu saptanmıştır.

Dağılım

Astım hastalarında tek bir intravenöz uygulamanın ardından mepolizumabın -ortalama dağılım hacmi 55 ile 85 mL/kg'dır.

Biyotransformasyon

Mepolizumab, vücutta yaygın dağılım gösteren ve karaciğer dokularıyla sınırlı olmayan proteolitik enzimler tarafından yıkılan hümanize bir IgG1 monoklonal antikordur.

Eliminasyon

Astım hastalarında tek bir intravenöz uygulamanın ardından ortalama sistemik klirens (CL) 1,9 ile 3,3 mL/gün/kg arasında değişmiş olup, ortalama terminal yarı-ömrü yaklaşık 20 gündür. Mepolizumabın subkutan uygulamasının ardından ortalama terminal yarı-ömrü ($t_{1/2}$) 16 ile 22 gün arasında değişmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde mepolizumabın tahmini sistemik klirensi 3,1 mL/gün/kg olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur (eozinofilik özofajitli 59 gönüllü ve ağır refrakter eozinofilik astımlı 55 gönüllü). İntravenöz mepolizumabın farmakokinetiği eozinofilik özofajiti bulunan 2-17 yaşları arasındaki gönüllülerle yapılan bir pediyatri çalışmasında popülasyon farmakokinetik analizi ile değerlendirilmiştir. Pediyatrik farmakokinetik, vücut ağırlığı dikkate alınarak büyük ölçüde erişkinlerde elde edilen değerlerden tahmin edilebilmiştir. Faz 3 çalışmalarında yer alan ağır refrakter eozinofilik astım bulunan ergen olgularda mepolizumabın farmakokinetiği erişkinler ile tutarlılık göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Ağır refrakter eozinofilik astımı olan 6 ila 11 yaşları olan kişilerde subkutan uygulamayı takiben pediyatrik farmakokinetik, açık etiketli, 12 hafta süreli kontrolsüz bir çalışmada araştırılmıştır. Pediyatrik farmakokinetik, vücut ağırlığı ve biyoyararlanımı hesaba katıldıktan sonra erişkinler ve adölesanlar ile genel olarak tutarlı bulunmuştur. Mutlak subkutan biyoyararlanımın, erişkinlerde ve adölesanlarda gözlenen % 76'lık değere kıyasla tam olduğu görülmektedir. 40 mg (<40 kg vücut ağırlığı için) veya 100 mg ($\geq$ 40 kg vücut ağırlığı için) subkutan uygulamayı takiben maruziyet, erişkinlerde 100 mg'da gözlenenin 1,32 ve 1,97 katıdır.

PK modelleme ve simülasyon ile 15-70 kg'lık geniş vücut ağırlığı aralığında 6 ila 11 yaş arası çocuklarda 4 haftada bir uygulanan 40 mg subkutan doz rejimi ile yapılan araştırma, bu doz rejimindeki maruziyetin, erişkinlerde 100 mg dozunun ortalama % 38'i içinde kalacağını öngörmektedir. Mepolizumabın geniş terapötik indeksi nedeniyle bu doz rejiminin kabul edilebilir olduğu düşünülmektedir.

Yaşlı hastalar ($\geq$ 65 yaş)

Tüm klinik çalışmalarda mepolizumaba maruz kalan yaşlı ($\geq$ 65 yaş) hastalarla (N=90) ilgili sınırlı farmakokinetik veri bulunmaktadır. Buna karşın, popülasyon farmakokinetik analizinde 12-82 yaş aralığı üzerinden yaşın, mepolizumabın farmakokinetiği üzerinde etkisi olduğuna dair bir göstergeye rastlanmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin mepolizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini araştıran resmi bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak kreatinin klirens değerleri 50-80 mL/dk arasında olan hastalarda doz ayarı gerekmemektedir. Kreatinin klirens değerleri <50 mL/dk olan hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin mepolizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini araştıran resmi bir çalışma olmamıştır. Mepolizumab karaciğer dokusuyla sınırlı olmayan, yaygın dağılım gösteren proteolitik enzimler tarafından yıkıldığı için karaciğer fonksiyonundaki değişikliklerin mepolizumabın vücuttan atılması üzerinde herhangi bir etkisinin olma olasılığı yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Mepolizumab monoklonal bir antikor olduğu için genotoksisite veya karsinogenisite çalışması yapılmamıştır.

Hayvanlarda toksikoloji ve/veya farmakoloji

Maymunlarla yapılan konvansiyonel güvenlik farmakolojisi çalışmaları veya tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik-dışı veriler, insanlar için ayrı bir tehlike olmadığını göstermiştir. Maymunlara intravenöz ve subkutan uygulama, periferik ve akciğer eozinofil sayılarında azalmaya neden olmuştur, toksikolojik bulguya rastlanmamıştır.

Eozinofillerin, bazı parazitik enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemi yanıtlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anti-IL-5 antikorları ile tedavi edilen veya genetik olarak IL-5 ya da eozinofil eksikliği bulunan farelerle yapılan çalışmalar, parazitik enfeksiyonlarla mücadele yeteneğinde hasar olmadığını göstermiştir. Bu bulguların insanlar ile ilişkisi bilinmemektedir.

Fertilite

Farelerde IL-5'i inhibe eden analog bir antikor ile yapılan fertilite ve genel üreme toksisitesi çalışmasında doğurganlıkta bozulma gözlenmemiştir. Bu çalışmaya bir batında doğan yavrular veya işlevsel yavru değerlendirmesi dahil değildir.

Gebelik

Maymunlarda, mepolizumabın, gebelik veya yavruların embriyonik/fetal ve doğum sonrası gelişimi (bağışıklık fonksiyonu dahil) üzerinde etkisi yoktur. İç veya iskelet sistemi malformasyonları konusunda araştırma yapılmamıştır. Sinomolgus maymunlarında elde edilen veriler mepolizumabın plasentayı geçtiğini göstermektedir. Mepolizumab konsantrasyonları, doğumdan sonraki birkaç ay bebeklerde annelerinden yaklaşık 1,2-2,4 kat daha yüksek bulunmuştur ve bebeklerin bağışıklık sistemi etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz

Sodyum fosfat dibazik heptahidrat

Polisorbat 80

Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Sulandırdıktan sonra

Sulandırılmış tıbbi ürünün kimyasal ve fiziksel dayanıklılığının 30°C'nin altında saklandığında en fazla 8 saat olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırma yöntemi mikrobiyal kontaminasyon riskini ortadan kaldırmadığı sürece, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımda olduğu saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için flakon dış kutunun içerisinde saklanmalıdır.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütıl kauçuk (lateks-dışı) tıpalı ve gri alüminyum üst contalı, plastik flip kapaklı, enjeksiyon amaçlı çözelti için 100 mg toz içeren tip I berrak, renksiz 10 mL cam flakon.

Ambalaj büyüklükleri:

Tek kullanımlık 1 flakon

3 (ayrı ayrı birer flakondan oluşan 3'lü paket) flakondan oluşan çoklu paket

Tüm ambalaj büyüklükleri piyasaya sürülmemiş olabilir.

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

NUCALA koruyucu madde içermemektedir, bu nedenle sulandırmanın aseptik koşullarda yapılması gerekir.

Her bir flakon için sulandırma Talimatı

1. **Flakonun içeriğini** tercihen 2 - 3 mL'lik bir şırınga ve 21G'lik bir iğne kullanarak **1,2 mL steril enjeksiyonluk suyla sulandırın**. Steril suyun akışı dikey olarak liyofilize materyalin merkezine yönlendirilmelidir. Sulandırma sırasında flakonun oda sıcaklığında kalmasını sağlayın, flakonu nazik bir şekilde 10 saniye süreyle ve 15'er saniyelik aralıklarla, toz çözülünceye kadar dairesel hareketlerle döndürerek çalkalayın.

*Not: Sulandırılan çözelti işlem sırasında **çalkalanmamalıdır**, aksi halde bu işlem ürünün köpüklenmesine veya çökmesine neden olabilir. Sulandırma genel olarak steril su eklendikten sonra 5 dakika içinde tamamlanır, ancak daha uzun da sürebilir.*

2. NUCALA'nın sulandırılması için mekanik bir karıştırma cihazı (swirler) kullanılıyorsa, sulandırma 450 rpm'de 10 dakikadan az bir süre karıştırarak yapılabilir. Alternatif olarak 5 dakikadan az bir süre 1000 rpm'de karıştırılması da uygundur.
3. Sulandırmadan sonra NUCALA kullanım öncesinde partikül madde ve berraklık açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak veya opalesan özellikte, renksiz veya soluk sarı renkli veya soluk kahverengi olmalı, gözle görülür partikül madde içermemelidir. Ancak küçük hava kabarcıklarının bulunması normaldir ve kabul edilebilir. Eğer çözeltide partikül madde kaldıysa veya çözelti bulanık veya süte benzer bir görünüme sahipse çözelti imha edilmelidir.
4. Eğer hemen kullanılmadıysa, sulandırılmış çözelti:
 - Güneş ışınlarından korunmalıdır.
 - 30°C'nin altında saklanmalı, dondurulmamalıdır.
 - Sulandırmadan sonra 8 saat içerisinde kullanılmadıysa imha edilmelidir.

100 mg'lık doz için uygulama talimatı

1. Subkutan uygulama için tercihen tek kullanımlık 21G veya 27G x 0,5 inç (13 mm) bir iğne yerleştirilmiş 1 mL polipropilen şırınga kullanılmalıdır.
2. Uygulamanın hemen öncesinde sulandırılmış NUCALA'nın 1 mL'sini alın. İşlem sırasında sulandırılmış çözeltiyi çalkalamayın, aksi halde ürünün köpüklenmesine veya çökelti oluşmasına neden olabilirsiniz.
3. 1 mL'lik enjeksiyonu (100 mg mepolizumaba eşdeğer) subkutan yoldan üst kola, uyluk veya karına uygulayın.

40 mg'lık doz için uygulama talimatı

1. Subkutan uygulama için tercihen tek kullanımlık 21G veya 27G x 0,5 inç (13 mm) bir iğne yerleştirilmiş 1 mL polipropilen şırınga kullanılmalıdır.
2. Uygulamanın hemen öncesinde sulandırılmış NUCALA'nın 0,4 mL'sini alın. İşlem sırasında sulandırılmış çözeltiyi çalkalamayın, aksi halde ürünün köpüklenmesine veya çökelti oluşmasına neden olabilirsiniz. Kalan çözelti atılmalıdır.
3. 0,4 mL'lik enjeksiyonu (40 mg mepolizumaba eşdeğer) subkutan yoldan üst kola, uyluk veya karına uygulayın.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Levent/İstanbul.
Büyükdere cad. No.173, 1. Levent Plaza, B Blok 34394 1. Levent/İstanbul
Tel. no: 0 212 – 339 44 00
Faks no: 0 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2019/120

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ