

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte
Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 100 mg mepolizumab.

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver 1 ml fyldt sprøjte indeholder 100 mg mepolizumab.

Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver 0,4 ml fyldt sprøjte indeholder 40 mg mepolizumab.

Mepolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)
En klar til opaliserende, farveløs til lysegul til lysebrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svær eosinofil astma

Nucala er indiceret som tillægsbehandling til voksne, unge og børn over 6 år med svær refraktær eosinofil astma (se pkt. 5.1).

Kronisk rhinosinuitis med nasale polypper (CRSwNP)

Nucala er indiceret som tillægsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling af svær CRSwNP hos voksne, for hvem behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol.

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

Nucala er indiceret som tillægsbehandling hos patienter fra 6 år med recidiverende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA).

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Nucala er indiceret som tillægsbehandling hos voksne patienter med utilstrækkeligt kontrolleret hypereosinofilt syndrom uden en identificerbar ikke-hæmatologisk sekundær årsag (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Nucala skal ordineres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af svær refraktær eosinofil astma CRSwNP, EGPA eller HES.

Dosering

Svær eosinofil astma

Voksne og unge over 12 år

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 100 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Børn fra 6 til 11 år

Den anbefalede dosis mepolizumab er 40 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Nucala er beregnet til længerevarende behandling. Behovet for fortsat behandling bør som minimum overvejes én gang årligt på baggrund af lægens vurdering af sygdommens sværhedsgrad, og på hvilket niveau patientens eksacerbationer kontrolleres.

CRSwNP

Voksne

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 100 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Nucala er beregnet til længerevarende behandling. Det bør overvejes at skifte til andre behandlinger hos patienter, som ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling af CRSwNP. Nogle patienter, som udviser initial partiel respons, kan efterfølgende opnå bedring ved fortsat behandling ud over de 24 uger.

EGPA

Voksne og unge over 12 år

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 300 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Doseringen af mepolizumab hos børn og unge fra 6 til 17 år med EGPA blev understøttet af modellerings- og simuleringsdata (se pkt. 5.2).

Børn fra 6 til 11 år, der vejer ≥ 40 kg

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 200 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Børn fra 6 til 11 år, der vejer < 40 kg

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 100 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Nucala er beregnet til længerevarende behandling. Behovet for fortsat behandling bør som minimum overvejes én gang årligt på baggrund af lægens vurdering af sygdommens sværhedsgrad og niveau af sygdomskontrol hos patienten.

Patienter, der udvikler livstruende EGPA-manifestationer, bør også evalueres for behovet for fortsat behandling, da Nucala ikke er blevet undersøgt hos denne population.

HES

Voksne

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 300 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Nucala er beregnet til længerevarende behandling. Behovet for fortsat behandling bør som minimum overvejes én gang årligt på baggrund af lægens vurdering af sygdommens sværhedsgrad og niveau af sygdomskontrol hos patienten.

Patienter, der udvikler livstruende HES-manifestationer, bør også evalueres for behovet for fortsat behandling, da Nucala ikke er blevet undersøgt hos denne population.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Svær eosinofil astma

Børn fra 6 til 11 år

Nucala 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning og 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte er egnet til administration til denne population.

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen og 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte er ikke indiceret til administration til denne population.

Børn under 6 år

Sikkerheden og virkningen af mepolizumab hos børn under 6 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

CRSwNP hos børn under 18 år

Sikkerheden og virkningen hos børn under 18 år med CRSwNP er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

EGPA hos børn under 6 år

Sikkerheden og virkningen af mepolizumab hos børn under 6 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

HES hos børn og unge under 18 år

Sikkerheden og virkningen af mepolizumab hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen eller fyldt sprøjte

Den fyldte pen eller fyldte sprøjte er kun til subkutan injektion.

Nucala kan selvadministreres af patienten eller administreres af en plejeperson, hvis sundhedspersonen vurderer, at det er hensigtsmæssigt, og hvis patienten eller plejepersonen er trænet i injektionsteknik.

Hos børn i alderen 6 til 11 år skal administration udføres af en sundhedsperson eller en trænet plejeperson.

Ved selvadministration er de anbefalede injektionssteder abdomen eller låret. En plejeperson kan også injicere Nucala i overarmen.

For doser, der kræver mere end én injektion, anbefales det, at hver injektion administreres mindst 5 cm fra hinanden.

Omfattende instruktioner til subkutan administration af Nucala i fyldt pen eller fyldt sprøjte findes i indlægssedlen under instruktioner i brug.

Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Den fyldte sprøjte er kun til subkutan injektion.

Nucala skal administreres af en sundhedsperson eller plejeperson. Nucala kan administreres af en plejeperson, hvis sundhedspersonen vurderer, at det er hensigtsmæssigt, og hvis plejepersonen er trænet i injektionsteknik.

Det anbefalede injektionssteder er overarmen, maven eller låret.

Omfattende instruktioner i subkutan administration af Nucala i fyldt sprøjte findes i indlægssedlen under instruktioner i brug.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummeret tydeligt registreres.

Astma eksacerbationer

Mepolizumab bør ikke anvendes til behandling af akutte astma-eksacerbationer.

Der kan forekomme astmarelaterede symptomer eller eksacerbationer under behandlingen. Patienten skal informeres om at søge lægehjælp, hvis deres astma ikke kommer under kontrol, eller hvis den forværres efter indledning af behandlingen.

Kortikosteroider

Pludselig seponering af kortikosteroider efter indledning af behandling med mepolizumab anbefales ikke. Hvis reduktion af kortikosteroiddosis er nødvendig, bør det ske gradvist under supervision af en læge.

Overfølsomheds- og injektionsrelaterede reaktioner

Efter administration af mepolizumab er der forekommet akutte og forsinkede systemiske reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaksi, urticaria, angioødem, udslæt, bronkospasme, hypotension). Disse reaktioner opstår normalt inden for timer efter administration, men er i nogle tilfælde indtrådt senere (dvs. typisk efter flere dage). Disse reaktioner kan forekomme første gang efter længere tids behandling (se pkt. 4.8). I tilfælde af overfølsomhedsreaktion skal passende behandling efter klinisk behov påbegyndes.

Parasitinfektioner

Eosinofile celler kan være involveret i det immunologiske respons på nogle ormeinfektioner. Patienter med aktuel ormeinfektion bør behandles, inden mepolizumab-behandlingen startes. Hvis patienten bliver inficeret under behandling med Nucala og ikke responderer på en ormekur, bør det overvejes at afbryde behandlingen midlertidigt.

Organtruende eller livstruende EGPA

Nucala er ikke blevet undersøgt hos patienter med organtruende eller livstruende EGPA-manifestationer (se pkt. 4.2).

Livstruende HES

Nucala er ikke blevet undersøgt hos patienter med livstruende HES-manifestationer (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

CYP-enzym, effluxpumper og proteinbindende mekanismer er ikke involveret i clearance af mepolizumab. Forhøjede niveauer af pro-inflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-6), via interaktion med deres beslægtede hepatocyt-receptorer, er vist at undertrykke dannelsen af CYP-enzym og lægemiddeltransportører, dog er stigningen i systemiske pro-inflammatoriske markører ved svær refraktær eosinofil astma minimal, og der er ingen tegn på IL-5-alfa-receptor-ekspression af hepatocytter. Potentialet for interaktioner med mepolizumab anses derfor for lav.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data (færre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af mepolizumab til gravide kvinder.

Mepolizumab passerer placentabarrieren hos aber. Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Potentialet for skadelige virkninger hos menneskefoster kendes ikke.

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at undgå at bruge Nucala under graviditet. Administration af Nucala til gravide kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen overstiger den mulige risiko for fostret.

Amning

Der er ingen data vedrørende udskillelse af mepolizumab i human mælk. Mepolizumab blev dog udskilt i mælken hos cynomolgusaber i koncentrationer, der var lavere end 0,5 % af de koncentrationer, der blev målt i plasma.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Nucala seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata hos mennesker. Dyrestudier viste ingen uønskede virkninger af anti-IL-5 på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nucala påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Svær eosinofil astma

I placebokontrollerede studier med voksne og unge patienter med svær refraktær eosinofil astma var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine (20 %), reaktioner på injektionsstedet (8 %) og rygsmerter (6 %).

CRSwNP

I et placebokontrolleret studie med patienter med CRSwNP var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine (18 %) og rygsmerter (7 %).

EGPA

I placebokontrollerede studier med patienter med EGPA var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine (32 %), reaktioner på injektionsstedet (15 %) og rygsmerter (13 %). Systemisk allergisk reaktioner/overfølsomhedsreaktioner blev rapporteret hos 4 % af EGPA patienter.

HES

I et placebokontrolleret studie med patienter med HES var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine (13 %), urinvejsinfektion (9 %), reaktioner på injektionsstedet (7 %) og pyreksi (7 %).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser bivirkningerne fra placebokontrollerede svær eosinofil astma studier fra patienter, der fik 100 mg mepolizumab subkutan (s.c.) (n=263), fra et randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 52 ugers varighed hos patienter med CRSwNP, der fik mepolizumab 100 mg s.c. (n=206), hos patienter med EGPA, der fik mepolizumab 300 mg s.c. (n=68), i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 32 ugers varighed hos patienter med HES, der fik mepolizumab 300 mg s.c. (n=54), og fra spontane post marketing indberetninger. Sikkerhedsdata er også tilgængelig i åbne forlængelsesstudier hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i gennemsnitligt 2,8 år (mellem 4 uger til 4,5 år). Sikkerhedsprofilen af mepolizumab hos HES-patienter (n=102) indskrevet i et åbent forlængelsesstudie af 20 ugers varighed var tilsvarende sikkerhedsprofilen for patienter i det pivotale placebokontrollerede studie.

Bivirkningsfrekvensen er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i nedre luftveje Urinvejsinfektion Faryngitis Herpes zoster**	Almindelig Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner (systemiske allergiske)* Anafylaksi**	Almindelig Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Tilstoppet næse	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Smerter i øvre abdomen	Almindelig
Hud og subkutane væv	Eksem	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte Artralgi**	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Injektionsrelaterede reaktioner (systemiske ikke-allergiske)*** Lokale reaktioner på injektionsstedet Pyreksi	Almindelig

*Systemiske reaktioner, herunder overfølsomhed, er blevet rapporteret med en samlet incidens, der var sammenlignelig med incidensen for placebo i studier med svær eosinofil astma. Eksempler på rapporterede symptomer i forbindelse med disse samt en beskrivelse af tiden til indtræden findes i pkt. 4.4.

**Fra spontane post marketing rapporter.

***De hyppigste symptomer, som var tilknyttet rapportering af systemiske, ikke-allergiske, injektionsrelaterede reaktioner hos patienter i studierne med svær eosinofil astma, var udslæt, ansigtsrødme og myalgi. Disse symptomer blev rapporteret i sjældne tilfælde hos $< 1\%$ af patienterne, som fik mepolizumab 100 mg subkutant.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Systemiske reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner, ved CRSwNP

I det placebokontrollerede studie af 52 ugers varighed blev der rapporteret systemiske allergiske (type I overfølsomhed) reaktioner hos 2 patienter ($< 1\%$) i gruppen, der fik mepolizumab 100 mg, og hos 0 patienter i placebogruppen. Der blev rapporteret andre systemiske reaktioner hos 0 patienter i gruppen, der fik mepolizumab 100 mg, og hos 1 patient ($< 1\%$) i placebogruppen.

Systemiske reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner, ved EGPA

I det placebokontrollerede studie af 52 ugers varighed var procentdelen af patienter, der oplevede systemiske (allergiske og ikke-allergiske) reaktioner, 6% i gruppen, der fik 300 mg mepolizumab, og 1% i placebogruppen. Systemiske allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner blev rapporteret hos 4% af patienterne i gruppen, der fik 300 mg mepolizumab, og hos 1% af patienterne i placebogruppen. Systemiske ikke-allergiske reaktioner (angioødem) blev rapporteret hos 1 (1%) patient i gruppen, der fik 300 mg mepolizumab, og hos 0 patienter i placebogruppen.

Systemiske reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner, ved HES

I det placebokontrollerede studie af 32 ugers varighed rapporterede 1 patient (2 %) en systemisk (anden) reaktion i gruppen, der fik 300 mg mepolizumab (multifokal hudreaktion), og i placebogruppen var det 0 patienter.

Lokale reaktioner på administrationsstedet

Svær eosinofil astma

I placebokontrollerede studier var forekomsten af lokale reaktioner på administrationsstedet med mepolizumab 100 mg subkutant og placebo henholdsvis 8 % og 3 %. Reaktionerne var alle ikke-alvorlige, lette til moderate i sværhedsgrad, og hovedparten forsvandt inden for få dage. Lokale reaktioner på injektionsstedet forekom primært i starten af behandlingen og inden for de første 3 injektioner med færre rapporteringer ved de efterfølgende injektioner. De hyppigste symptomer, der blev rapporteret i forbindelse med disse reaktioner, omfattede smerte, erytem, hævelse, kløe og en brændende fornemmelse.

CRSwNP

I det placebokontrollerede studie forekom der lokale reaktioner på administrationsstedet (f.eks. erytem, pruritus) hos 2 % af patienterne, der fik mepolizumab 100 mg, sammenlignet med < 1 % af patienterne, der fik placebo.

EGPA

I det placebokontrollerede studie forekom der lokale reaktioner på administrationsstedet (f.eks. smerte, erytem, hævelse) hos 15 % af patienterne, der fik 300 mg mepolizumab, sammenlignet med 13 % af patienterne, der fik placebo.

HES

I det placebokontrollerede studie forekom der lokale reaktioner på administrationsstedet (f.eks. brændende fornemmelse, kløe) hos 7 % af patienterne, der fik mepolizumab 300 mg, sammenlignet med 4 % af patienterne, der fik placebo.

Pædiatrisk population

Svær eosinofil astma

Syvogtredive unge (12-17 år) var indskrevet i fire placebokontrollerede studier (hvor 25 fik mepolizumab intravenøst eller subkutant) af 24 til 52 ugers varighed. Seksogtredive børn (6-11 år) fik mepolizumab subkutant i 12 uger i et åbent studie. Efter en behandlingsafbrydelse på 8 uger, fik 30 af disse patienter mepolizumab i yderligere 52 uger. Sikkerhedsprofilen svarede til den, der blev set hos voksne. Der blev ikke identificeret nogen yderligere bivirkninger.

HES

Fire unge fra 12 til 17 år blev indskrevet i det placebokontrollerede studie 200622, en ung fik 300 mg mepolizumab, og 3 unge fik placebo i 32 uger. Alle 4 unge fortsatte i et åbent forlængelsesstudie, 205203, af 20 ugers varighed (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et klinisk studie blev enkeltdoser på op til 1 500 mg administreret intravenøst til patienter med eosinofil sygdom uden tegn på dosisrelateret toksicitet.

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med mepolizumab. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

Yderligere behandling gives efter klinisk behov eller i henhold til den nationale giftcentrals anbefalinger (www.giftlinjen.dk).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, andre systemiske midler mod obstruktiv lungesygdom, ATC-kode: R03DX09.

Virkningsmekanisme

Mepolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG1, kappa), der retter sig mod humant interleukin-5 (IL-5) med høj affinitet og specificitet. IL-5 er det cytokin, der primært er ansvarligt for væksten og differentieringen, rekrutteringen, aktiveringen og overlevelsen af eosinofile celler. Mepolizumab hæmmer bioaktiviteten af IL-5 med nanomolær styrke ved at blokere bindingen af IL-5 til alfa-kæden i IL-5-receptorkomplekset, der er udtrykt på overfladen af eosinofile celler, hvorved den IL-5-inducerede signalering hæmmes, og produktionen og overlevelsen af de eosinofile celler nedsættes.

Farmakodynamisk virkning

Svær eosinofil astma

Efter en dosis på 100 mg subkutan hver 4. uge i 32 uger var antallet af eosinofile celler i blodet hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (voksne/unge) reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* på 290 celler/ μ l til 40 celler/ μ l ved uge 32 (n=182), en reduktion på 84 % sammenlignet med placebo. Omfanget af reduktionen i antallet af eosinofile celler i blodet blev opretholdt hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i gennemsnitligt 2,8 år (mellem 4 uger til 4,5 år) i åbne forlængelsesstudier.

Efter en dosis på henholdsvis 40 mg (for en kropsvægt < 40 kg) og 100 mg (for en kropsvægt $\geq$ 40 kg) subkutan hver 4. uge i 52 uger var antallet af eosinofile celler i blodet hos børn fra 6 til 11 år med svær refraktær eosinofil astma reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* til uge 52 på henholdsvis 306 (n=16) til 48 (n=15) og 331 til 44 celler/mikrol (n=10), en reduktion på henholdsvis 85 % og 87 %. Hos voksne, unge og børn blev omfanget af reduktionen observeret inden for 4 ugers behandling.

CRSwNP

Efter én dosis på 100 mg mepolizumab subkutan hver 4. uge i 52 uger var antallet af eosinofile celler i blodet hos patienter med CRSwNP reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* på 390 celler/ μ l (n=206) til 60 celler/ μ l (n=126) ved uge 52, hvilket svarer til en geometrisk gennemsnitlig reduktion på 83 %

sammenlignet med placebo. Omfanget af reduktionen blev observeret inden for 4 ugers behandling og blev opretholdt gennem hele behandlingsperioden på 52 uger.

EGPA

Efter én dosis på 300 mg mepolizumab subkutant hver 4. uge i 52 uger var antallet af eosinofile celler i blodet hos patienter med EGPA reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* på 177 celler/ μ l (n=68) til 38 celler/ μ l (n=64) ved uge 52. Dette var en geometrisk gennemsnitlig reduktion på 83 % sammenlignet med placebo og dette omfang af reduktionen blev observeret inden for 4 ugers behandling.

HES

Efter én dosis på 300 mg mepolizumab subkutant hver 4. uge i 32 uger hos patienter med HES (voksne/unge) blev der observeret en reduktion i antallet af eosinofile celler i blodet inden for 2 ugers behandling. Ved uge 32 var antallet af eosinofile celler i blodet reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* på 1 460 celler/ μ l (n=54) til 70 celler/ μ l (n=48) og der blev observeret en geometrisk gennemsnitlig reduktion på 92 % sammenlignet med placebo. Reduktionen blev opretholdt i yderligere 20 uger hos patienterne, der fortsatte med mepolizumab-behandling i det åbne forlængelsesstudie.

Immunogenicitet

Svær eosinofil astma, CRSwNP, EGPA og HES

I overensstemmelse med de potentielt immunogene egenskaber ved protein- og peptidlægemidler kan patienterne udvikle antistoffer mod mepolizumab i forbindelse med behandling. I de placebokontrollerede studier havde 15/260 (6 %) af de voksne og unge med svær refraktær eosinofil astma, der fik 100 mg subkutant, 6/196 (3 %) af voksne med CRSwNP, der fik 100 mg subkutant, 1/68 (< 2 %) af voksne med EGPA og 1/53 (2 %) af voksne og unge med HES, der fik 300 mg mepolizumab subkutant, målbare anti-mepolizumab-antistoffer efter at have fået mindst én dosis mepolizumab.

Immunogenicitetsprofilen for mepolizumab hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i gennemsnitligt 2,8 år (mellem 4 uger til 4,5 år) eller hos patienter med HES (n=102) behandlet i 20 uger i åbne forlængelsesstudier svarede til den, der blev observeret i de placebokontrollerede studier.

Hos børn fra 6 til 11 år med svær refraktær eosinofil astma havde 2/35 (6 %) målbare anti-mepolizumab-antistoffer efter at have fået mindst én dosis mepolizumab på enten 40 mg subkutant (for en kropsvægt < 40 kg) eller 100 mg subkutant (for en kropsvægt $\geq$ 40 kg) i den indledende korte fase af studiet. Ingen børn havde målbare anti-mepolizumab-antistoffer i den længerevarende fase af studiet. Der blev målt neutraliserende antistoffer hos én voksen patient med svær refraktær eosinofil astma og hos 0 patienter med CRSwNP, EGPA eller HES. Hos størstedelen af patienterne påvirkede anti-mepolizumab-antistoffer ikke mærkbart farmakokinetikken og farmakodynamikken af mepolizumab, og der var ingen tegn på en korrelation mellem antistoftitre og ændring i niveauet af eosinofile celler i blodet.

Klinisk virkning

Svær eosinofil astma

Effekten af mepolizumab ved behandling af en gruppe patienter med svær refraktær eosinofil astma blev vurderet i 3 randomiserede, dobbeltblinde, kliniske studier med parallelle grupper af mellem 24 og 52 ugers varighed hos patienter i alderen 12 år og derover. Disse patienter forblev enten ukontrollerede (mindst to svære eksacerbationer i de forudgående 12 måneder) på deres nuværende standardbehandling, som mindst omfattede høje doser af inhalationssteroider (ICS) plus yderligere en eller flere vedligeholdelsesbehandling(er), eller var afhængige af systemiske kortikosteroider. Yderligere vedligeholdelsesbehandling inkluderede langtidsvirkende beta₂-agonister (LABA), leukotrien-antagonister, langtidsvirkende antikolinergika (LAMA), theofyllin og orale kortikosteroider (OCS).

De to eksacerbationsstudier, MEA112997 og MEA115588, inkluderede i alt 1 192 patienter, hvoraf 60 % var kvinder og gennemsnitsalderen 49 år (interval 12-82). Andelen af patienter, som fik vedligeholdelsesbehandling med OCS, var henholdsvis 31 % og 24 % i de to studier. Patienterne skulle have haft to eller flere svære astma-eksacerbationer, der krævede oral eller systemisk behandling med kortikosteroider, i de forudgående 12 måneder samt nedsat lungefunktion ved *baseline* (præ-bronkodilatator FEV₁ < 80 % hos voksne og < 90 % hos unge). Det gennemsnitlige antal eksacerbationer i det foregående år var 3,6, og den gennemsnitlige præ-bronkodilatator FEV₁ var 60 %. Patienterne fortsatte med at få deres nuværende astmamedicin under studierne.

Det orale kortikosteroid-besparende studie MEA115575 inkluderede i alt 135 patienter (55 % var kvinder og gennemsnitsalderen 50 år). Patienterne blev dagligt behandlet med OCS (5-35 mg dagligt), højdosis ICS samt et ekstra lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Dosis-effekt studie MEA112997 (DREAM)

I MEA112997, et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelle grupper af 52 ugers varighed med 616 patienter med svær refraktær eosinofil astma, reducerede mepolizumab, ved doser på 75 mg, 250 mg eller 750 mg intravenøst, klinisk signifikante astma-eksacerbationer (defineret som en forværring af astma, der krævede orale/systemiske kortikosteroider og/eller hospitalsindlæggelse og/eller skadestuebesøg) signifikant sammenlignet med placebo (se tabel 1).

Tabel 1: Hyppighed af klinisk signifikante eksacerbationer ved uge 52 i *intent to treat* (ITT) populationen

	Intravenøs mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Eksacerbationsrate/år	1,24	1,46	1,15	2,40
Reduktion udtrykt i procent	48 %	39 %	52 %	
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-værdi	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Eksacerbation-reduktion studie MEA115588 (MENSA)

MEA115588 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelle grupper, hvor effekten af og sikkerheden ved mepolizumab som tillægsbehandling blev vurderet hos 576 patienter med svær refraktær eosinofil astma, defineret som et eosinofiltal i perifert blod på ≥ 150 celler/ μ l ved initiering af behandlingen eller ≥ 300 celler/ μ l inden for de forudgående 12 måneder.

Patienterne fik mepolizumab 100 mg subkutant, mepolizumab 75 mg intravenøst eller placebo én gang hver 4. uge over 32 uger. Det primære endepunkt var nedsat hyppighed af klinisk signifikante astma-eksacerbationer, og reduktionerne i begge behandlingsarme med mepolizumab var statistisk signifikante sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Tabel 2 viser resultaterne for de primære og sekundære endepunkter for patienter, der fik subkutant mepolizumab eller placebo.

Tabel 2: Resultater for primære og sekundære endepunkter ved uge 32 i *intent to treat* (ITT) populationen (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subkutant) N=194	Placebo N=191
Primært endepunkt		
Hyppighed af klinisk signifikante eksacerbationer		

Eksacerbationsrate pr. år	0,83	1,74
Reduktion i procent	53 %	-
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,47 (0,35; 0,64)	
p-værdi	< 0,001	
Sekundære endepunkter		
Hyppighed af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelser/skadestuebesøg		
Eksacerbationsrate pr. år	0,08	0,20
Reduktion i procent	61 %	-
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,39 (0,18; 0,83)	
p-værdi	0,015	
Hyppighed af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse		
Eksacerbationsrate pr. år	0,03	0,10
Reduktion i procent	69 %	-
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,31 (0,11; 0,91)	
p-værdi	0,034	
Præ-bronkodilatator FEV₁ (ml) ved uge 32		
Baseline (SD)	1 730 (659)	1 860 (631)
Middelændring i forhold til baseline (SE)	183 (31)	86 (31)
Forskel (mepolizumab vs. placebo)	98	
95 % konfidensinterval	(11, 184)	
p-værdi	0,028	
St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uge 32		
Baseline (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Middelændring i forhold til baseline (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Forskel (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95 % konfidensinterval	(-10,2; -3,8)	
p-værdi	< 0,001	

Reduktion i eksacerbationsrate i forhold til *baseline* eosinofiltal i blodet.

Tabel 3 viser resultaterne af en kombineret analyse af to eksacerbationsstudier (MEA112997 og MEA115588) i forhold til *baseline* eosinofiltal i blodet. Eksacerbationshyppigheden i placeboarmen steg med et højere eosinofiltal i blodet ved *baseline*. Reduktionsraten med mepolizumab var større hos patienter med højere eosinofiltal i blodet.

Tabel 3: Kombineret analyse af hyppigheden af klinisk signifikante af eksacerbationer i forhold til *baseline* eosinofiltal i blodet hos patienter med svær refraktær eosinofil astma.

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538	Placebo N=346
MEA 112997+MEA115588		
<150 celler/ µl		

n	123	66
Eksacerbationsrate pr. år	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 til <300 celler/ µl		
n	139	86
Eksacerbationsrate pr. år	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 til <500 celler/ µl		
n	109	76
Eksacerbationsrate pr. år	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥500 celler/ µl		
n	162	116
Eksacerbationsrate pr. år	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Oral kortikosteroid-reduktion studie MEA 115575- (SIRIUS)

MEA115575 vurderede effekten af mepolizumab 100 mg subkutan til at reducere behovet for orale kortikosteroider (OCS) som vedligeholdelsesbehandling under samtidig astmakontrol hos personer med svær refraktær eosinofil astma. Patienterne havde et eosinofiltal i blodet på $\geq 150/\mu\text{l}$ ved *baseline* eller et eosinofiltal i blodet på ≥ 300 celler/ μl i de forudgående 12 måneder før screeningen. Patienterne fik mepolizumab eller placebo én gang hver 4. uge i behandlingsperioden. Patienterne fortsatte med deres nuværende astmamedicin under studiet med undtagelse af OCS-dosis, der blev reduceret hver 4. uge i fasen med reduktion af OCS (uge 4-20), så længe astmaen forblev under kontrol.

Der blev inkluderet i alt 135 patienter: gennemsnitsalderen var 50 år, 55 % var kvinder, og 48 % havde fået orale steroider i mindst 5 år. Den gennemsnitlige prednison-ækvivalente dosis var ca. 13 mg pr. dag ved *baseline*.

Det primære endepunkt var reduktion i procent i den daglige OCS-dosis (uge 20-24) i henhold til definerede dosisreduktionskategorier (se tabel 4) samtidig med, at astmaen forblev under kontrol. De foruddefinerede kategorier var reduktioner i procent, der gik fra en reduktion på 90-100 % til ingen reduktion af prednison-dosis fra afslutningen af optimeringsfasen. Sammenligningen mellem mepolizumab og placebo var statistisk signifikant ($p=0,008$).

Tabel 4: Resultater for de primære og sekundære endepunkter i MEA115575

	ITT-population	
	Mepolizumab 100 mg (subkutan) N=69	Placebo N=66
Primært endepunkt		
Procent reduktion i OCS i forhold til <i>baseline</i> (uge 20-24)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
	25 (36 %)	37 (56 %)

Ingen reduktion i OCS/ manglende astmakontrol/ seponering af behandling		
Odds ratio (95 % konfidensinterval)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-værdi	0,008	
Sekundære endepunkter (uge 20-24)		
Reduktion i daglig OCS-dosis til 0 mg/dag	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds ratio (95 % konfidensinterval)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-værdi	0,414	
Reduktion i daglig OCS-dosis til ≤ 5 mg/dag	37 (54 %)	21 (32 %)
Odds ratio (95 % konfidensinterval)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-værdi	0,025	
Median reduktion i procent i daglig OCS-dosis i forhold til <i>baseline</i> (95 % konfidensinterval)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Median forskel (95 % konfidensinterval)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-værdi	0,007	

Åbne forlængelsesstudier med svær refraktær eosinofil astma MEA115666 (COLOMBA), MEA115661 (COSMOS) og 201312 (COSMEX)

Den længerevarende virkningsprofil for mepolizumab hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i gennemsnitligt 2,8 år (mellem 4 uger til 4,5 år) i de åbne forlængelsesstudier MEA115666, MEA115661 og 201312 var generelt i overensstemmelse med de 3 placebokontrollerede studier.

Kronisk rhinosinuitis med nasale polypper (CRSwNP)

Studie 205687 (SYNAPSE) var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 52 ugers varighed, der evaluerede 407 patienter på 18 år eller derover med CRSwNP.

Det var påkrævet, at patienterne i studiet havde nasal obstruktion VAS (visuel analogskala) symptomscore på > 5 ud af en maksimumscore på 10, en samlet VAS-symptomscore på > 7 ud af en maksimumscore på 10 og en endoskopisk bilateral NP-score på ≥ 5 ud af en maksimumscore på 8 (med en minimumscore på 2 i hver næsekavitet). Patienterne skulle også have mindst ét kirurgisk indgreb for nasale polypper inden for de seneste 10 år i anamnesen.

Vigtigste *baseline* karakteristika inkluderede total endoskopisk NP-score gennemsnit (SD) 5,5 (1,29), nasal obstruktion VAS-score gennemsnit (SD) 9,0 (0,83), samlet VAS symptomscore gennemsnit (SD) 9,1 (0,74), tab af lugtesans VAS-score gennemsnit (SD) 9,7 (0,72) og SNOT-22-score (sino-nasal outcome test) gennemsnit (SD) 64,1 (18,32). Det geometriske gennemsnitlige eosinofiltal var 390 celler/μl (95% CI: 360, 420). Derudover havde 27% af patienterne aspirin-forværret respiratorisk sygdom (AERD), og 48% af patienterne havde mindst 1 forløb med OCS mod CRSwNP i de foregående 12 måneder.

Patienterne fik 100 mg mepolizumab eller placebo subkutant én gang hver 4. uge som tillæg til baggrundsbehandling med intranasal kortikosteroid.

De co-primære endepunkter var ændring fra baseline i total endoskopisk NP-score ved uge 52 og ændring fra baseline i gennemsnitlig nasal obstruktion VAS-score i løbet af uge 49-52. Det vigtigste sekundære endepunkt var tiden til første NP-kirurgi frem til uge 52 (kirurgi blev defineret som enhver procedure, der involverede instrumenter, og som resulterede i snit og fjernelse af væv [f.eks. polypektomi] i næsehulen). Patienter, der fik mepolizumab, havde signifikant større forbedringer (fald) i total endoskopisk NP-score ved uge 52 og i nasal obstruktion VAS-score i løbet af uge 49-52 sammenlignet med placebo, og alle sekundære endepunkter var statistisk signifikante til fordel for mepolizumab (se tabel 5 og figur 1).

Tabel 5: Resumé af resultaterne for primære og sekundære virkningsendepunkter (*intent to treat-population*)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N=206)
Co-primære endepunkter		
Total endoskopisk score ved uge 52^a		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Median ændring fra <i>baseline</i>	0,0	-1,0
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥ 1-point forbedring, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2-point forbedring, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nasal obstruktion VAS-score (uge 49 til 52)^a		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Median ændring fra <i>baseline</i>	-0,82	-4,41
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
> 1-point forbedring, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3-point forbedring, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Vigtigste sekundære endepunkt		
Tid til første kirurgiske indgreb for nasale polypper		
Patienter med kirurgi	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (mepolizumab/placebo) (95 % CI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-værdi ^e		0,003
Andre sekundære endepunkter		
Samlet VAS-score (uge 49-52)^a		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Median ændring fra <i>baseline</i>	-0,90	-4,48
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5-point forbedring (%) ^f	40	64
SNOT-22 total score ved uge 52^{a, g}		
n	198	205
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Median ændring fra <i>baseline</i>	-14,0	-30,0
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥ 28-point forbedring (%) ^f	32	54
Patienter, der har brug for systemiske kortikosteroider for nasale polypper frem til uge 52		
Antal patienter med ≥ 1 forløb	74 (37)	52 (25)
Odds ratio til placebo (95 % CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-værdi ^h		0,020
Sammensat VAS-score - nasale symptomer (uge 49-52)^{a, i}		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Median ændring fra <i>baseline</i>	-0,89	-3,96
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)

≥ 2-point forbedring (%) ^f	40	66
Tab af lugtesans VAS-score (uge 49-52) ^a		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Median ændring fra <i>baseline</i>	0,00	-0,53
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3-point forbedring (%) ^f	19	36

^a Patienter, der havde fået foretaget nasal kirurgi/sinuplastik forud for besøget, blev tildelt deres dårligst observerede score før nasal kirurgi/sinuplastik. De patienter, der udgik af studiet, og som ikke havde fået foretaget nasal kirurgi/sinuplastik, blev tildelt deres dårligst observerede score, før de udgik af studiet.

^b Baseret på Wilcoxon rank-sum test.

^c Kvantil regression med kovarianter af behandlingsgruppe, geografisk region, *baseline* score og log(e) *baseline* eosinofiltal i blodet.

^d En tre-point forbedring i nasal obstruktion VAS er blevet identificeret som en meningsfuld ændring hos patienten for denne vurdering.

^e Estimeret ud fra en Cox proportional *hazard* model med kovarianter af behandlingsgruppe, geografisk region, *baseline* total endoskopisk score (læst centralt), *baseline* nasal obstruktion VAS, log(e) *baseline* eosinofiltal i blodet og antal af forudgående kirurgiske indgreb (1, 2; > 2 som ordinal).

^f Tærskel for forbedring er blevet identificeret som en meningsfuld ændring hos patienten for denne vurdering.

^g Forbedring set i alle 6 domæner relateret til symptomer og påvirkninger forbundet med CRSwNP.

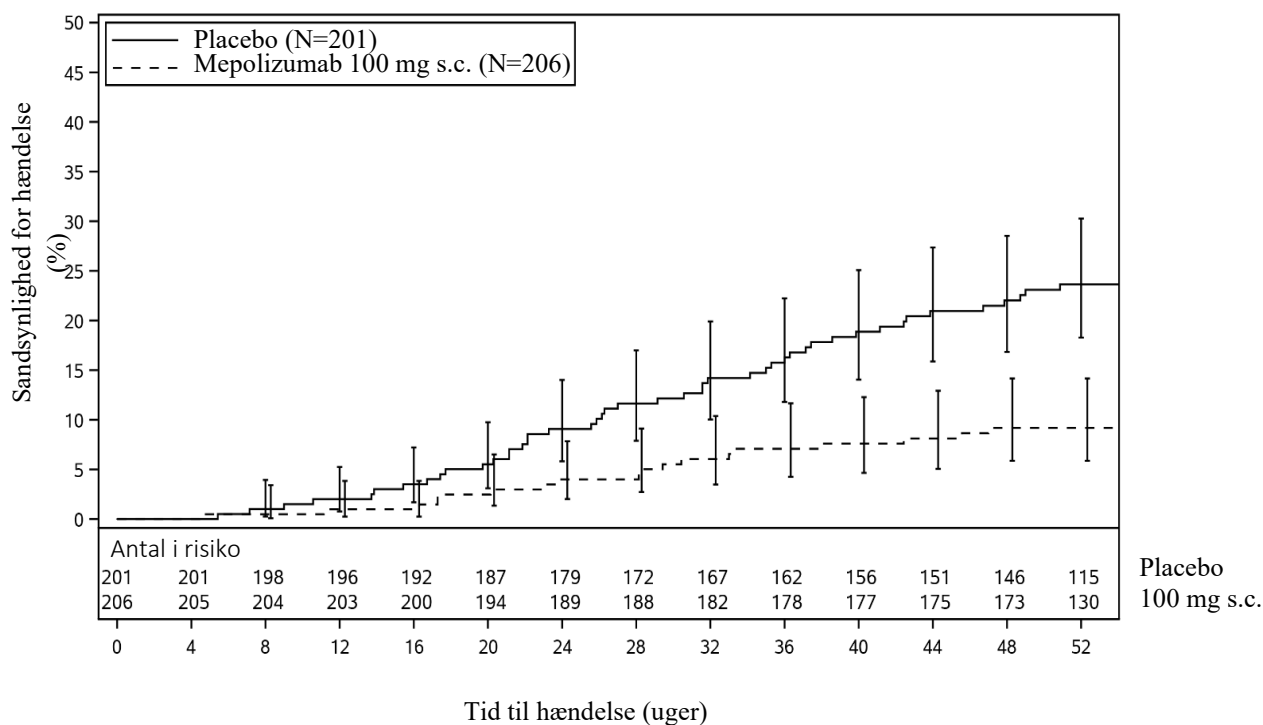
^h Analyse ved brug af logistisk regressionsmodel med kovarianter af behandlingsgruppe, geografisk region, antal OCS-forløb for NP i de forudgående 12 måneder (0,1; > 1 som ordinal), *baseline* total endoskopisk nasale polypper-score (læst centralt), *baseline* nasal obstruktion VAS-score og log(e) *baseline* eosinofiltal i blodet.

ⁱ Samlet VAS-score af nasal obstruktion, næseflåd, slim i svælget og tab af lugtesansen.

Tid til første kirurgiske NP-ingreb

Under den 52-uger lange behandlingsperiode havde patienter i mepolizumab-gruppen en lavere sandsynlighed for at gennemgå NP-kirurgi end patienter i placebogruppen. Risikoen for kirurgi i behandlingsperioden var reduceret signifikant med 57 % hos patienter behandlet med mepolizumab sammenlignet med placebo (*hazard* ratio: 0,43; 95 % CI 0,25; 0,76; p=0,003).

Figur 1: Kaplan Meier kurve for tid til første kirurgiske indgreb for nasale polypper



En post-hoc analyse af andelen af patienter med kirurgi viste en reduktion på 61 % i odds for kirurgi *versus* placebo (OR: 0,39; 95 % CI: 0,21; 0,72; p=0,003).

CRSwNP-patienter med komorbid astma

Hos 289 (71 %) patienter med komorbid astma viste præspecificerede analyser forbedringer i de co-primære endepunkter i overensstemmelse med dem, der blev set i den samlede population hos de patienter, der fik mepolizumab 100 mg sammenlignet med placebo. Hos disse patienter var der derudover en større forbedring fra *baseline* i uge 52 i astmakontrol målt ved astmakontrolspørgeskema (*Asthma Control Questionnaire* (ACQ 5)) for mepolizumab 100 mg sammenlignet med placebo (median ændring [Q1, Q3] på henholdsvis -0,80 [-2,20; 0,00] og 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

MEA115921 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 52 ugers varighed, der evaluerede 136 voksne patienter med EGPA, som havde en anamnese med recidiv eller refraktær sygdom, og som var i stabil oral behandling med kortikosteroid (OCS; $\geq 7,5$ til ≤ 50 mg/dag prednisolon/prednison), med eller uden stabil immunsuppressiv behandling (undtaget cyclophosphamid). Anden standardbaggrundsbehandling var tilladt under studiet. 53 % (n=72) fik samtidig også stabil immunsuppressiv behandling. Patienter med organtruende eller livstruende EGPA blev udelukket fra MEA115921-studiet. Patienterne fik enten 300 mg mepolizumab eller placebo subkutant én gang dagligt hver 4. uge i tillæg til deres baggrundsbehandling med prednisolon/prednison med eller uden immunsuppressiv behandling. OCS-dosen blev tilpasset efter investigatorens skøn.

Remission

De co-primære endepunkter var den totale akkumulerede remissionstid, defineret som en Birmingham vaskulitis aktivitetsscore (*Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS)) =0 plus prednisolon/prednison-dosis ≤ 4 mg/dag, og andelen af patienter i remission efter både 36 og 48 ugers behandling. BVAS=0 repræsenterer ingen aktiv vaskulitis.

Sammenlignet med placebo opnåede patienter, der fik mepolizumab 300 mg, en signifikant længere akkumuleret remissionstid. Derudover opnåede en signifikant højere andel af patienterne, der fik mepolizumab 300 mg, remission ved både uge 36 og uge 48 sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 6).

For begge co-primære endepunkter, var den gavnlige effekt, der blev observeret efter behandling med mepolizumab 300 mg, til stede, uanset om patienterne fik immunsuppressiv behandling i tillæg til baggrundskortikosteroider, sammenlignet med placebo.

Ved brug af det sekundære endpoint remission, definition af BVAS=0 plus prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/dag, opnåede patienter, der fik mepolizumab 300 mg, også signifikant større akkumuleret remissionstid ($p < 0,001$), og en højere andel af patienterne var i remission ved både uge 36 og uge 48 ($p < 0,001$), sammenlignet med placebo.

Tabel 6: Analyse af co-primære endepunkter

	Antal (%) patienter	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Akkumuleret remissionsvarighed over 52 uger		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 til < 12 uger	8 (12)	8 (12)
12 til < 24 uger	3 (4)	9 (13)
24 til < 36 uger	0	10 (15)
≥ 36 uger	2 (3)	9 (13)
<i>Odds ratio (mepolizumab/placebo)</i>		5,91
95 % CI	---	2,68; 13,03
p-værdi	---	< 0,001
Patienter i remission ved uge 36 og 48	2 (3)	22 (32)
<i>Odds ratio (mepolizumab/placebo)</i>		16,74
95 % CI	---	3,61; 77,56
p-værdi	---	< 0,001

En *odds ratio* > 1 er i mepolizumabs favør. Remission: BVAS=0 og OCS-dosis ≤ 4 mg/dag.

Recidiv

Sammenlignet med placebo var tiden til første recidiv signifikant længere hos patienter, der fik mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). Derudover havde patienter, der fik mepolizumab, en reduktion på 50 % i den årlige recidivrate sammenlignet med placebo: henholdsvis 1,14 *versus* 2,27.

Reduktion af oral kortikosteroid

Patienter behandlet med mepolizumab havde et signifikant lavere gennemsnitlig dagligt forbrug af OCS i uge 48-52 sammenlignet med patienter, der fik placebo. I uge 48 til 52 opnåede 59 % og 44 % af patienterne, der blev behandlet med mepolizumab, en gennemsnitlig daglig OCS-dosis på henholdsvis $\leq 7,5$ mg og ≤ 4 mg sammenlignet med 33 % og 7 % i placebogruppen. 18 % af patienterne i mepolizumab-gruppen var i stand til udtrappe OCS fuldstændigt sammenlignet med 3 % i placebogruppen.

Astmakontrolspørgeskema 6 (Asthma Control Questionnaire 6 (ACQ 6))

Patienter behandlet med mepolizumab havde signifikante forbedringer i gennemsnitlig ACQ 6-score i uge 49-52 sammenlignet med patienter, der fik placebo.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Studie 200622 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 32 ugers varighed, der evaluerede 108 patienter ≥ 12 år med HES. Patienterne fik 300 mg mepolizumab eller placebo subkutant én

gang hver 4. uge, mens de fortsatte deres HES-behandling. HES-behandlingen i 200622-studiet omfattede, men var ikke begrænset til, OCS, immunsuppressiv behandling, cytotoxisk behandling eller andre symptomatiske behandlinger forbundet med HES, såsom omeprazol.

Patienterne, der indgik i studiet, havde oplevet mindst to HES-opblusninger inden for de seneste 12 måneder og havde et eosinofiltal i blodet på $\geq 1\ 000$ celler/ μ l under screeningen. De patienter, der var FIP1L1-PDGFR α kinase-positive blev udelukket fra studiet.

Det primære endepunkt i 200622-studiet var antallet af patienter, der oplevede en HES-opblusning under den 32 uger lange behandlingsperiode. En HES-opblusning blev defineret som en forværring af kliniske tegn og symptomer på HES, der resulterede i behov for at øge OCS eller øge/tilføje cytotoxisk eller immunsuppressiv HES-behandling eller få blindet aktiv OCS på grund af et øget antal af eosinofile celler i blodet (ved ≥ 2 lejligheder).

Den primære analyse sammenlignede patienter, som oplevede en HES-opblusning eller udgik af studiet, i mepolizumab- eller placebogruppen. I løbet af den 32-uger lange behandlingsperiode var der 50 % færre patienter, der oplevede HES-opblusning eller udgik af studiet, når de fik behandling med 300 mg mepolizumab, sammenlignet med placebo; henholdsvis 28 % *versus* 56 % (OR 0,28; 95 % CI: 0,12; 0,64) (se tabel 7).

De sekundære endepunkter var tid til første HES-opblusning, antal patienter, der oplevede en HES-opblusning fra uge 20 til og med uge 32, antal HES-opblusninger og ændring fra *baseline* i sværhedsgraden af træthed. Alle sekundære endepunkter var statistisk signifikante og understøttede det primære endepunkt (se figur 2 og tabel 8).

Tabel 7: Resultat af primært endepunkt/analyser i *inten to treat*-populationen (studie 200622)

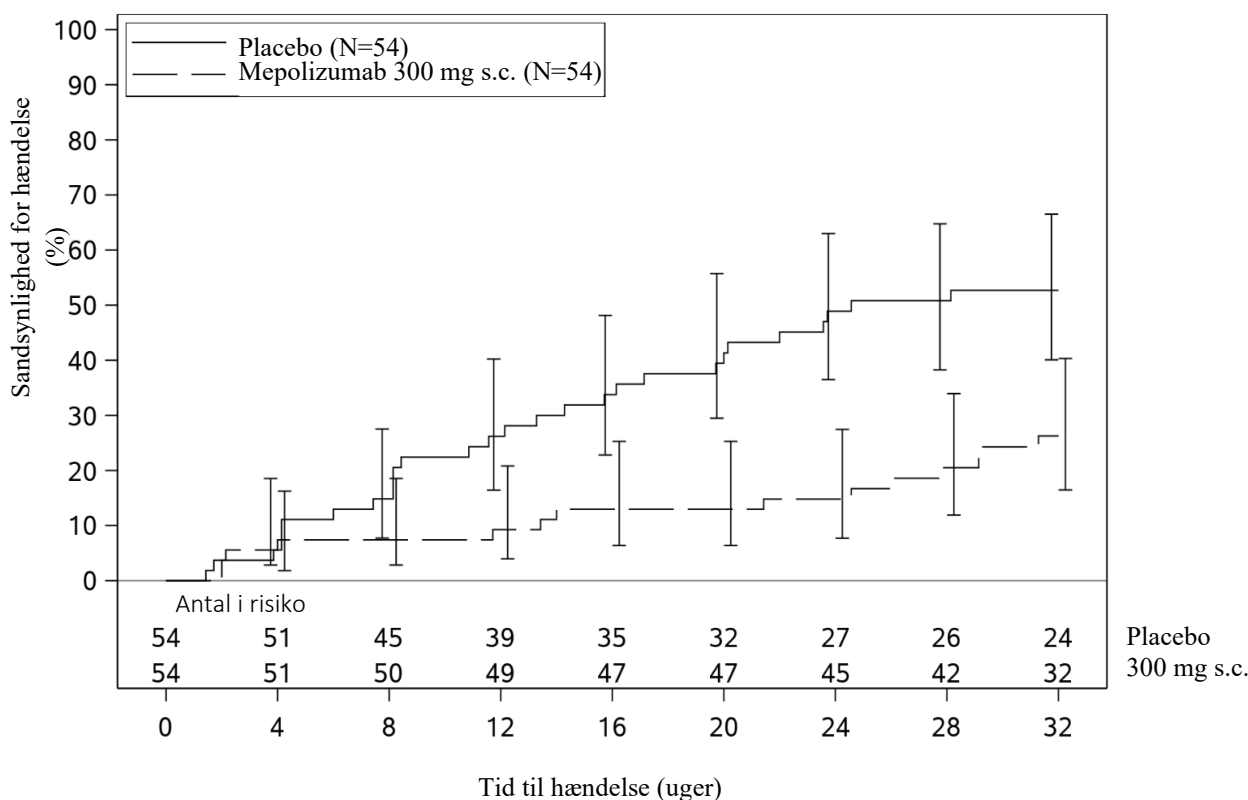
	Mepolizumab 300 mg N=54	Placebo N=54
Andel af patienter, der oplevede en HES-opblusning		
Patienter med ≥ 1 HES-opblusning eller som udgik af studiet (%)	15 (28)	30 (56)
Patienter med ≥ 1 HES-opblusning (%)	14 (26)	28 (52)
Patienter uden HES-opblusning der udgik (%)	1 (2)	2 (4)
<i>Odds ratio</i> (95 % CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-værdi	0,002	

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel.

Tid til første opblusning

Patienter, der fik 300 mg mepolizumab, havde en signifikant øgning i tiden til første HES-opblusning sammenlignet med placebo. Risikoen for første HES-opblusning under behandlingsperioden var 66 % lavere hos patienter, der fik behandling med mepolizumab, sammenlignet med placebo (*hazard ratio*: 0,34; 95 % CI 0,18; 0,67; $p=0,002$).

Figur 2: Kaplan Meier kurve for tid til første HES-opblusning



Tabel 8: Resultater af andre sekundære endepunkter i *intent to treat*-populationen (studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N=54	Placebo N=54
HES-opblusning fra uge 20 til og med uge 32		
Patienter med ≥ 1 HES-opblusning eller som udgik af studiet (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95 % CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
CMH p-værdi	0,02	
Antal HES-opblusninger		
Estimeret gennemsnitligt antal/år	0,50	1,46
Rate ratio (95 % CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test p-værdi	0,002	
Ændring fra <i>baseline</i> i sværhedsgraden af træthed baseret på <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI), punkt 3 (værste træthed i løbet af de seneste 24 timer) ved uge 32 ^b		
Medianændring i BFI punkt 3	-0,66	0,32
Sammenligning (mepolizumab <i>versus</i> placebo) Wilcoxon Rank Sum Test p-værdi	0,036	

^a *rate ratio* < 1 er i mepolizumabs favør.

^b patienter med manglende data er medregnet med værste observerede værdi. BFI punkt 3 skala: 0= ingen træthed; 10= værste tænkelig træthed.

^c CMH= Cochran-Mantel-Haenszel.

Åben forlængelse

205203-studiet var en åben forlængelse af 200622-studiet og havde en varighed på 20 uger. Det var tilladt at justere HES-behandling i henhold til lokal standardbehandling, samtidig med at mepolizumab 300 mg behandlingen blev opretholdt fra uge 4. I dette studie blev virkningen af behandlingen med mepolizumab på reduktionen af HES-opblusninger rapporteret under 200622-studiet opretholdt hos patienter, der fortsatte behandlingen med mepolizumab i 205203-studiet, hvor 94 % (47/50) af patienterne ikke oplevede en opblussen.

Hos de 72 patienter, der havde brug for OCS i løbet af uge 0 til 4 i den åbne forlængelse, opnåede 28 % af patienterne en gennemsnitlig daglig dosisreduktion af OCS på ≥ 50 % i løbet af uge 16 til 20.

Pædiatrisk population

Svær refraktær eosinofil astma

MEA 115588-studiet og det dobbeltblindede, placebokontrollerede studie, 200862, inkluderede 34 unge (12 til 17 år). Af disse 34 personer fik 12 personer placebo, 9 personer fik mepolizumab 75 mg intravenøst og 13 personer 100 mg subkutan. I en kombineret analyse af disse studier blev der observeret en reduktion på 40 % af klinisk signifikante eksacerbationer hos unge efter behandling med mepolizumab sammenlignet med placebo (rate ratio 0,60, 95 % konfidensinterval: 0,17; 2,10).

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

Der foreligger ingen kliniske data hos børn og unge i alderen 6-17 år.

HES

Fire unge (12 til 17 år) blev indskrevet i studie 200622; en ung fik 300 mg mepolizumab og 3 unge fik placebo i 32 uger. Den unge, der fik behandling med mepolizumab i 200622-studiet af 32 ugers varighed, fik ingen HES-opblusning. Alle 4 unge, der gennemførte 200622-studiet, fortsatte i det åbne forlængelsesstudie 205203 af 20 ugers varighed, hvori én af de 4 unge oplevede en HES-opblusning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan dosering hos patienter med astma og CRSwNP udviste mepolizumab en omtrentlig dosisproportional farmakokinetik over et dosisinterval på 12,5 mg til 250 mg. Subkutan administration af mepolizumab 300 mg havde cirka tre gange den systemiske eksponering af mepolizumab 100 mg. Efter administration af en enkelt 100 mg subkutan dosis hos raske forsøgspersoner var den systemiske eksponering for mepolizumab sammenlignelig mellem formuleringer.

Absorption

Efter subkutan administration til raske personer eller patienter med astma blev mepolizumab absorberet langsomt med en mediantid til maksimal plasmakonzentration (T_{max}) på 4-8 dage.

Efter en enkelt subkutan administration i abdomen, låret eller armen hos raske personer var den absolutte biotilgængelighed af mepolizumab henholdsvis 64 %, 71 % og 75 %. Hos patienter med astma lå den absolutte biotilgængelighed af mepolizumab, administreret subkutan i armen, fra 74 til 80 %. Efter gentagen subkutan administration hver 4. uge er der en omtrent fordoblet akkumulation ved *steady state*.

Fordeling

Efter en enkelt intravenøs injektion til patienter med astma fordeles mepolizumab til et gennemsnitligt fordelingsvolumen på 55-85 ml/kg.

Biotransformation

Mepolizumab er et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, der nedbrydes af proteolytiske enzymer, som findes vidt udbredt i kroppen og ikke kun i levervæv.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs injektion til patienter med astma lå den gennemsnitlige systemiske clearance (CL) i intervallet 1,9-3,3 ml/dag/kg med en gennemsnitlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 20 dage. Efter subkutan administration af mepolizumab lå den gennemsnitlige terminale halveringstid i intervallet 16-22 dage. I den farmakokinetiske populationsanalyse var den estimerede systemiske clearance af mepolizumab 3,1 ml/dag/kg.

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige fra ældre patienter (≥ 65 år) på tværs af de kliniske studier (N=90). I den farmakokinetiske populationsanalyse var der dog ingen tegn på, at alder har indflydelse på farmakokinetikken af mepolizumab i aldersintervallet 12 til 82 år.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier med henblik på at undersøge effekten af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af mepolizumab. På baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med kreatininclearance i intervallet 50-80 ml/min. Der er begrænsede data tilgængelige fra patienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier med henblik på at undersøge effekten af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af mepolizumab. Da mepolizumab nedbrydes af proteolytiske enzymer, som findes vidt udbredt i kroppen og ikke kun i levervæv, er det ikke sandsynligt, at ændringer i leverfunktionen har nogen effekt på eliminationen af mepolizumab.

Pædiatrisk population

Svær eosinofil astma og HES

Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population (59 patienter med eosinofil øsofagitis, 55 patienter med svær refraktær eosinofil astma og 1 patient med HES). Farmakokinetikken af intravenøs mepolizumab blev evalueret ved en farmakokinetisk populationsanalyse i et pædiatrisk studie hos patienter i alderen 2-17 år med eosinofil øsofagitis. Farmakokinetikken hos pædiatriske personer kunne i stor udstrækning forudsiges ud fra farmakokinetikken hos voksne efter at have taget højde for kropsvægt. Farmakokinetikken af mepolizumab hos unge patienter med svær refraktær eosinofil astma eller HES, som var inkluderet i fase 3-studierne, var i overensstemmelse med farmakokinetikken hos voksne (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter efter subkutan administration til patienter på 6 til 11 år med svær refraktær eosinofil astma blev undersøgt i et ublindt, ukontrolleret studie af 12 ugers varighed. Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter var stort set i overensstemmelse med den hos voksne og unge efter at have taget hensyn til kropsvægt og biotilgængelighed. Den absolutte subkutane biotilgængelighed forekommer fuldstændig sammenlignet med den observerede biotilgængelighed hos voksne og unge på 76 %. Eksposering efter subkutan dosering af enten 40 mg (for en kropsvægt < 40 kg) eller 100 mg (for en kropsvægt ≥ 40 kg) var henholdsvis 1,32 og 1,97 gange større end det observerede hos voksne ved 100 mg.

Undersøgelse af et 40 mg subkutan doseringsregime givet hver 4. uge hos børn fra 6 til 11 år over et 15-70 kg bredt vægtinterval ved PK-modellering og -simulering forudser, at eksponeringen ved dette doseringsregime i gennemsnit vil forblive inden for 38 % af voksne ved 100 mg. Dette doseringsregime anses for acceptabelt på grund af det brede terapeutiske indeks for mepolizumab.

EGPA

Mepolizumabs farmakokinetik hos børn (6 til 17 år) med EGPA blev forudset ved hjælp af modellering og simulering baseret på farmakokinetik ved andre eosinofile sygdomme, og forventes at være i overensstemmelse med dem, der blev observeret hos børn med svær eosinofil astma. Den anbefalede dosering til børn fra 6 til 11 år over et 15-70 kg bredt vægtinterval forudser, at eksponeringen i gennemsnit vil forblive inden for 26 % af voksne ved 300 mg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Da mepolizumab er et monoklonalt antistof, er der ikke udført genotoksicitets- og karcinogenicitetsstudier.

Toksikologi og/eller farmakologi hos dyr

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi eller fra toksicitetsstudier med gentagne doser hos aber. Intravenøs og subkutan administration til aber var forbundet med reduktion i eosinofiltallene perifert og i lungerne uden toksikologiske fund.

Eosinofile celler menes at være forbundet med immunsystemresponsen på nogle parasitinfektioner. Studier udført hos mus, der blev behandlet med anti-IL-5-antistoffer, eller som genetisk manglede IL-5 eller eosinofile celler, har ikke vist nedsat evne til at bekæmpe parasitinfektioner. Den kliniske relevans for mennesker af disse fund kendes ikke.

Fertilitet

Der blev ikke set nogen påvirkning af fertiliteten hos mus i et studie af fertilitet og generel reproduktionstoksicitet, som blev udført med et analogt antistof, der hæmmer IL-5 hos mus. I dette studie blev der ikke foretaget en vurdering af fødsler af kuld eller en funktionsundersøgelse af afkommet.

Drægtighed

Hos aber havde mepolizumab ingen effekt på drægtigheden eller på den embryonale/føtale og postnatale udvikling (herunder immunfunktion) af afkommet. Der blev ikke udført undersøgelser for indre eller skeletale misdannelser. Data fra cynomolgusaber viste, at mepolizumab passer placenta. Mepolizumab-koncentrationerne var ca. 1,2-2,4 gange højere hos afkommet end hos mødrene i flere måneder efter fødslen, men påvirkede ikke immunsystemet hos afkommet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Dinatriumphosphat heptahydrat
Citronsyremonohydrat
Polysorbat 80
Dinatriumedetat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Fylt pen og fyldt(e) sprøjte(r) kan om nødvendigt tages ud af køleskabet og opbevares i den uåbnede pakning i op til 7 dage ved stuetemperatur (op til 30 °C), når beskyttet mod lys. Pakningen skal kasseres, hvis den har været opbevaret uden for køleskabet i mere end 7 dage.

Den fyldte pen eller fyldte sprøjte(r) skal administreres inden for 8 timer efter åbning af pakningen.

Pakningen skal kasseres, hvis den ikke administreres inden for 8 timer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1 ml opløsning i type 1 glassprøjte med fastmonteret kanyle (rustfrit stål) i en fyldt pen.

Pakningsstørrelser:

1 fyldt pen

Multipakning med 3 (3 pakninger à 1) fyldte penne.

Multipakning med 9 (9 pakninger à 1) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

1 ml opløsning i type 1 glassprøjte med fastmonteret kanyle (rustfrit stål) og passiv kanylebeskyttelse.

Pakningsstørrelser:

1 fyldt sprøjte

Multipakning med 3 (3 pakninger à 1) fyldte sprøjter.

Multipakning med 9 (9 pakninger à 1) fyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

0,4 ml opløsning i type 1 glassprøjte med fastmonteret kanyle (rustfrit stål) og passiv kanylebeskyttelse.

Pakningsstørrelser:

1 fyldt sprøjte

Multipakning med 3 (3 pakninger à 1) fyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Før administration skal opløsningen inspiceres visuelt. Væsken skal være klar til opaliserende, farveløs til lysegul til lysebrun. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler, bør opløsningen ikke anvendes.

Lad den fyldte pen eller sprøjte(r) opnå stuetemperatur i løbet af mindst 30 minutter, efter den er taget ud af køleskabet, inden injektion af Nucala.

Omfattende instruktioner til subkutan administration af Nucala i fyldt pen eller fyldt(e) sprøjte(r) findes sidst i indlægssedlen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/15/1043/003 1 fyldt pen
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) fyldte penne (multipakning)
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) fyldte penne (multipakning)

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

EU/1/15/1043/005 1 fyldt sprøjte
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) fyldte sprøjter (multipakning)
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) fyldte sprøjter (multipakning)

Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

EU/1/15/1043/009 1 fyldt sprøjte
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) fyldte sprøjter (multipakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 02. december 2015

Dato for seneste fornyelse: 10. august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nucala 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 100 mg mepolizumab. Efter rekonstitution indeholder hver ml injektionsvæske 100 mg mepolizumab.

Mepolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Frysetørret, hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svær eosinofil astma

Nucala er indiceret som tillægsbehandling til voksne, unge og børn over 6 år med svær refraktær eosinofil astma (se pkt. 5.1).

Kronisk rhinosinuitis med nasale polypper (CRSwNP)

Nucala er indiceret som tillægsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling af svær CRSwNP hos voksne, for hvem behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol.

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

Nucala er indiceret som tillægsbehandling hos patienter fra 6 år med recidiverende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA).

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Nucala er indiceret som tillægsbehandling hos voksne patienter med utilstrækkeligt kontrolleret hypereosinofilt syndrom uden en identificerbar ikke-hæmatologisk sekundær årsag (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Nucala skal ordineres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af svær refraktær eosinofil astma, CRSwNP, EGPA eller HES.

Dosering

Svær eosinofil astma

Voksne og unge over 12 år

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 100 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Børn fra 6 til 11 år

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 40 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Nucala er beregnet til længerevarende behandling. Behovet for fortsat behandling bør som minimum overvejes én gang årligt på baggrund af lægens vurdering af sygdommens sværhedsgrad, og på hvilket niveau patientens eksacerbationer kontrolleres.

CRSwNP

Voksne

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 100 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Nucala er beregnet til længerevarende behandling. Det bør overvejes at skifte til andre behandlinger hos patienter, som ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling af CRSwNP. Nogle patienter, som udviser initial partiel respons, kan efterfølgende opnå bedring ved fortsat behandling ud over de 24 uger.

EGPA

Voksne og unge over 12 år

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 300 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Doseringen af mepolizumab hos børn og unge fra 6 til 17 år med EGPA blev understøttet af modellerings- og simuleringsdata (se pkt. 5.2).

Børn fra 6 til 11 år, der vejer ≥ 40 kg

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 200 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Børn fra 6 til 11 år, der vejer < 40 kg

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 100 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Nucala er beregnet til længerevarende behandling. Behovet for fortsat behandling bør som minimum overvejes én gang årligt på baggrund af lægens vurdering af sygdommens sværhedsgrad og niveau af sygdomskontrol hos patienten.

Patienter, der udvikler livstruende EGPA-manifestationer, bør også evalueres for behovet for fortsat behandling, da Nucala ikke er blevet undersøgt hos denne population.

HES

Voksne

Den anbefalede dosis af mepolizumab er 300 mg subkutan én gang hver 4. uge.

Nucala er beregnet til længerevarende behandling. Behovet for fortsat behandling bør som minimum overvejes én gang årligt på baggrund af lægens vurdering af sygdommens sværhedsgrad og niveau af sygdomskontrol hos patienten.

Patienter, der udvikler livstruende HES-manifestationer, bør også evalueres for behovet for fortsat behandling, da Nucala ikke er blevet undersøgt hos denne population.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Svær eosinofil astma

Børn under 6 år

Sikkerheden og virkningen af mepolizumab hos børn under 6 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Børn fra 6 til 17 år

Doseringen af mepolizumab til børn og unge fra 6 til 17 år med svær refraktær eosinofil astma er blevet bestemt ved begrænsede virknings, farmakokinetiske og farmakodynamiske studier og er understøttet af modellerings- og simuleringsdata (se pkt. 5.1 og 5.2).

CRSwNP hos børn under 18 år

Sikkerheden og virkningen hos børn under 18 år med CRSwNP er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

EGPA hos børn under 6 år

Sikkerheden og virkningen af mepolizumab hos børn under 6 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

HES hos børn under 18 år

Sikkerheden og virkningen af mepolizumab hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Nucala er kun til subkutan injektion og skal administreres af sundhedspersoner. Nucala kan injiceres i overarmen, låret eller abdomen.

For doser, der kræver mere end én injektion, anbefales det, at hver injektion administreres mindst 5 cm fra hinanden.

Pulveret skal rekonstitueres før administration og den rekonstituerede injektionsvæske skal anvendes med det samme. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Hvert hætteglas af mepolizumab må kun anvendes til én enkelt patient, hvorefter hætteglasset skal kasseres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummeret tydeligt registreres.

Astma eksacerbationer

Mepolizumab bør ikke anvendes til behandling af akutte astma-eksacerbationer.

Der kan forekomme astmarelaterede symptomer eller eksacerbationer under behandlingen. Patienten skal informeres om at søge lægehjælp, hvis deres astma ikke kommer under kontrol, eller hvis den forværres efter indledning af behandlingen.

Kortikosteroider

Pludselig seponering af kortikosteroider efter indledning af behandling med mepolizumab anbefales ikke. Hvis reduktion af kortikosteroiddosis er nødvendig, bør det ske gradvist under supervision af en læge.

Overfølsomheds- og injektionsrelaterede reaktioner

Efter administration af mepolizumab er der forekommet akutte og forsinkede systemiske reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaksi, urticaria, angioødem, udslæt, bronkospasme, hypotension). Disse reaktioner opstår normalt inden for timer efter administration, men er i nogle tilfælde indtrådt senere (dvs. typisk efter flere dage). Disse reaktioner kan forekomme første gang efter længere tids behandling (se pkt. 4.8). I tilfælde af overfølsomhedsreaktion skal passende behandling efter klinisk behov påbegyndes.

Parasitinfektioner

Eosinofile celler kan være involveret i det immunologiske respons på nogle ormeinfektioner. Patienter med aktuell ormeinfektion bør behandles, inden mepolizumab-behandlingen startes. Hvis patienten bliver inficeret under behandling med mepolizumab og ikke responderer på en ormekur, bør det overvejes at afbryde behandlingen midlertidigt.

Organtruende eller livstruende EGPA

Nucala er ikke blevet undersøgt hos patienter med organtruende eller livstruende EGPA-manifestationer (se pkt. 4.2).

Livstruende HES

Nucala er ikke blevet undersøgt hos patienter med livstruende HES-manifestationer (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

CYP-enzym, effluxpumper og proteinbindende mekanismer er ikke involveret i clearance af mepolizumab. Forhøjede niveauer af pro-inflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-6), via interaktion med deres beslægtede hepatocyt receptorer, er vist at undertrykke dannelsen af CYP-enzym og lægemiddeltransportører, dog er stigningen i systemiske pro-inflammatoriske markører ved svær refraktær eosinofil astma minimal, og der er ingen tegn på IL-5-alfa-receptor-ekspression af hepatocytter. Potentialet for interaktioner med mepolizumab anses derfor for lav.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data (færre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af mepolizumab til gravide kvinder.

Mepolizumab passerer placentabarrieren hos aber. Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Potentialet for skadelige virkninger hos menneskefoster kendes ikke.

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at undgå at bruge Nucala under graviditet. Administration af Nucala til gravide kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen overstiger den mulige risiko for fostret.

Amning

Der er ingen data vedrørende udskillelse af mepolizumab i human mælk. Mepolizumab blev dog udskilt i mælken hos cynomolgusaber i koncentrationer, der var lavere end 0,5 % af de koncentrationer, der blev målt i plasma.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Nucala seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata hos mennesker. Dyrestudier viste ingen uønskede virkninger af anti-IL-5 på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nucala påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Svær eosinofil astma

I placebokontrollerede studier med voksne og unge patienter med svær refraktær eosinofil astma var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine (20 %), reaktioner på injektionsstedet (8 %) og rygsmerter (6 %).

CRSwNP

I et placebokontrolleret studie med patienter med CRSwNP var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine (18 %) og rygsmerter (7 %).

EGPA

I placebokontrollerede studier med patienter med EGPA var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine (32 %), reaktioner på injektionsstedet (15 %) og rygsmerte (13 %). Systemisk allergisk reaktioner/overfølsomhedsreaktioner blev rapporteret hos 4 % af EGPA patienter.

HES

I et placebokontrolleret studie med patienter med HES var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine (13 %), urinvejsinfektion (9 %), reaktioner på injektionsstedet (7 %) og pyreksi (7 %).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser bivirkningerne fra placebokontrollerede svær eosinofil astma studier fra patienter, der fik 100 mg mepolizumab subkutan (s.c.) (n=263), fra et randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 52 ugers varighed hos patienter med CRSwNP, der fik mepolizumab 100 mg s.c. (n=206), hos patienter med EGPA, der fik mepolizumab 300 mg s.c. (n=68), i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 32 ugers varighed med patienter med HES, der fik mepolizumab 300 mg s.c. (n=54), og fra spontane post marketing indberetninger. Sikkerhedsdata er også tilgængelig i åbne forlængelsesstudier hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i gennemsnitligt 2,8 år (mellem 4 uger til 4,5 år). Sikkerhedsprofilen af mepolizumab hos HES-patienter (n=102) indskrevet i et åbent forlængelsesstudie af 20 ugers varighed var tilsvarende sikkerhedsprofilen for patienter i det pivotale placebokontrollerede studie.

Bivirkningsfrekvensen er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i nedre luftveje	Almindelig
	Urinvejsinfektion	
	Faryngitis	
	Herpes zoster**	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner (systemiske allergiske)*	Almindelig
	Anafylaksi**	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Tilstoppet næse	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Smerter i øvre abdomen	Almindelig
Hud og subkutane væv	Eksem	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte Artralgi**	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Injektionsrelaterede reaktioner (systemiske ikke-allergiske)*** Lokale reaktioner på injektionsstedet Pyreksi	Almindelig

*Systemiske reaktioner, herunder overfølsomhed, er blevet rapporteret med en samlet incidens, der var sammenlignelig med incidensen for placebo i studier med svær eosinofil astma. Eksempler på rapporterede symptomer i forbindelse med disse samt en beskrivelse af tiden til indtræden findes i pkt. 4.4.

**Fra spontane post marketing rapporter.

***De hyppigste symptomer, som var tilknyttet rapportering af systemiske, ikke-allergiske, injektionsrelaterede reaktioner hos patienter i studierne med svær eosinofil astma, var udslæt, ansigtsrødme og myalgi. Disse symptomer blev rapporteret i sjældne tilfælde hos < 1 % af patienterne, som fik mepolizumab 100 mg subkutant.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Systemiske reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner, ved CRSwNP

I det placebokontrollerede studie af 52 ugers varighed blev der rapporteret systemiske allergiske (type I overfølsomhed) reaktioner hos 2 patienter (< 1 %) i gruppen, der fik mepolizumab 100 mg, og hos 0 patienter i placebogruppen. Der blev rapporteret andre systemiske reaktioner hos 0 patienter i gruppen, der fik mepolizumab 100 mg, og hos 1 patient (< 1 %) i placebogruppen.

Systemiske reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner, ved EGPA

I det placebokontrollerede studie af 52 ugers varighed var procentdelen af patienter, der oplevede systemiske (allergiske og ikke-allergiske) reaktioner, 6 % i gruppen, der fik 300 mg mepolizumab, og 1 % i placebogruppen. Systemiske allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner blev rapporteret hos 4 % af patienterne i gruppen, der fik 300 mg mepolizumab, og hos 1 % af patienterne i placebogruppen. Systemiske ikke-allergiske reaktioner (angioødem) blev rapporteret hos 1 (1 %) patient i gruppen, der fik 300 mg mepolizumab, og hos 0 patienter i placebogruppen.

Systemiske reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner, ved HES

I det placebokontrollerede studie af 32 ugers varighed rapporterede 1 patient (2 %) en systemisk (anden) reaktion i gruppen, der fik 300 mg mepolizumab (multifokal hudreaktion), og i placebogruppen var det 0 patienter.

Lokale reaktioner på administrationsstedet

Svær eosinofil astma

I placebokontrollerede studier var forekomsten af lokale reaktioner på administrationsstedet med mepolizumab 100 mg subkutant og placebo henholdsvis 8 % og 3 %. Reaktionerne var alle ikke-alvorlige, lette til moderate i sværhedsgrad, og hovedparten forsvandt inden for få dage. Lokale reaktioner på injektionsstedet forekom primært i starten af behandlingen og inden for de første 3 injektioner med færre rapporteringer ved de efterfølgende injektioner. De hyppigste symptomer, der blev rapporteret i forbindelse med disse reaktioner, omfattede smerte, erytem, hævelse, kløe og en brændende fornemmelse.

CRSwNP

I det placebokontrollerede studie forekom der lokale reaktioner på administrationsstedet (f.eks. erytem, pruritus) hos 2 % af patienterne, der fik mepolizumab 100 mg, sammenlignet med < 1 % af patienterne, der fik placebo.

EGPA

I det placebokontrollerede studie forekom der lokale reaktioner på administrationsstedet (f.eks. smerte, erytem, hævelse) hos 15 % af patienterne, der fik 300 mg mepolizumab, sammenlignet med 13 % af patienterne, der fik placebo.

HES

I det placebokontrollerede studie forekom der lokale reaktioner på administrationsstedet (f.eks. brændende fornemmelse, kløe) hos 7 % af patienterne, der fik mepolizumab 300 mg, sammenlignet med 4 % af patienterne, der fik placebo.

Pædiatrisk population

Svær eosinofil astma

Syvogtredive unge (12-17 år) var indskrevet i fire placebokontrollerede studier (hvor 25 fik mepolizumab intravenøst eller subkutan) af 24 til 52 ugers varighed. Seksogtredive børn (6-11 år) fik mepolizumab subkutan i 12 uger i et åbent studie. Efter en behandlingsafbrydelse på 8 uger, fik 30 af disse patienter mepolizumab i yderligere 52 uger. Sikkerhedsprofilen svarede til den, der blev set hos voksne. Der blev ikke identificeret nogen yderligere bivirkninger.

HES

Fire unge fra 12 til 17 år blev indskrevet i det placebokontrollerede studie 200622, en ung fik 300 mg mepolizumab, og 3 unge fik placebo i 32 uger. Alle 4 unge fortsatte i et åbent forlængelsesstudie, 205203, af 20 ugers varighed (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et klinisk studie blev enkeltdoser på op til 1 500 mg administreret intravenøst til patienter med eosinofil sygdom uden tegn på dosisrelateret toksicitet.

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med mepolizumab. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

Yderligere behandling gives efter klinisk behov eller i henhold til den nationale giftcentrals anbefalinger (www.giftlinjen.dk).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, andre systemiske midler mod obstruktiv lungesygdom, ATC-kode: R03DX09.

Virkningsmekanisme

Mepolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG1, kappa), der retter sig mod humant interleukin-5 (IL-5) med høj affinitet og specificitet. IL-5 er det cytokin, der primært er ansvarligt for væksten og differentieringen, rekrutteringen, aktiveringen og overlevelsen af eosinofile celler. Mepolizumab hæmmer bioaktiviteten af IL-5 med nanomolær styrke ved at blokere bindingen af IL-5 til alfa-kæden i IL-5-receptorkomplekset, der er udtrykt på overfladen af eosinofile celler, hvorved den IL-5-inducerede signalering hæmmes, og produktionen og overlevelsen af de eosinofile celler nedsættes.

Farmakodynamisk virkning

Svær eosinofil astma

Efter en dosis på 100 mg subkutan hver 4. uge i 32 uger var antallet af eosinofile celler i blodet hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (voksne/unge) reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* på 290 celler/ μ l til 40 celler/ μ l ved uge 32 (n=182), en reduktion på 84 % sammenlignet med placebo.

Omfanget af reduktionen i antallet af eosinofile celler i blodet blev opretholdt hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i gennemsnitligt 2,8 år (interval: 4 uger til 4,5 år) i åbne forlængelsesstudier.

Efter en dosis på henholdsvis 40 mg (for en kropsvægt < 40 kg) og 100 mg (for en kropsvægt $\geq$ 40 kg) subkutan hver 4. uge i 52 uger var antallet af eosinofile celler i blodet hos børn fra 6 til 11 år med svær refraktær eosinofil astma reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* til uge 52 på henholdsvis 306 (n=16) til 48 (n=15) og 331 til 44 celler/mikrol (n=10), en reduktion på henholdsvis 85 % og 87 %. Hos voksne, unge og børn blev omfanget af reduktionen observeret inden for 4 ugers behandling.

CRSwNP

Efter én dosis på 100 mg mepolizumab subkutan hver 4. uge i 52 uger var antallet af eosinofile celler i blodet hos patienter med CRSwNP reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* på 390 celler/ μ l (n=206) til 60 celler/ μ l (n=126) ved uge 52, hvilket svarer til en geometrisk gennemsnitlig reduktion på 83 % sammenlignet med placebo. Omfanget af reduktionen blev observeret inden for 4 ugers behandling og blev opretholdt gennem hele behandlingsperioden på 52 uger.

EGPA

Efter én dosis på 300 mg mepolizumab subkutan hver 4. uge i 52 uger var antallet af eosinofile celler i blodet hos patienter med EGPA reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* på 177 celler/ μ l (n=68) til 38 celler/ μ l (n=64) ved uge 52. Dette var en geometrisk gennemsnitlig reduktion på 83 % sammenlignet med placebo og dette omfang af reduktionen blev observeret inden for 4 ugers behandling.

HES

Efter én dosis på 300 mg mepolizumab subkutan hver 4. uge i 32 uger hos patienter med HES (voksne/unge) blev der observeret en reduktion i antallet af eosinofile celler i blodet inden for 2 ugers behandling. Ved uge 32 var antallet af eosinofile celler i blodet reduceret fra et geometrisk middeltal ved *baseline* på 1 460 celler/ μ l (n=54) til 70 celler/ μ l (n=48) og der blev observeret en geometrisk gennemsnitlig reduktion på 92 % sammenlignet med placebo. Reduktionen blev opretholdt i yderligere 20 uger hos patienterne, der fortsatte med mepolizumab-behandling i det åbne forlængelsesstudie.

Immunogenicitet

Svær eosinofil astma og CRSwNP, EGPA og HES

I overensstemmelse med de potentielt immunogene egenskaber ved protein- og peptidlægemidler kan patienterne udvikle antistoffer mod mepolizumab i forbindelse med behandling. I de placebokontrollerede studier havde 15/260 (6 %) af de voksne og unge med svær refraktær eosinofil astma, der fik 100 mg subkutan, og 6/196 (3 %) af voksne med CRSwNP, der fik 100 mg subkutan, 1/68 (< 2 %) af voksne med EGPA og 1/53 (2 %) af voksne og unge med HES, der fik 300 mg mepolizumab subkutan, målbare anti-mepolizumab-antistoffer efter at have fået mindst én dosis mepolizumab.

Immunogenicitetsprofilen for mepolizumab hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i gennemsnitligt 2,8 år (interval: 4 uger til 4,5 år) eller hos patienter med HES (n=102) behandlet i 20 uger i åbne forlængelsesstudier svarede til den, der blev observeret i de placebokontrollerede studier.

Hos børn fra 6 til 11 år med svær refraktær eosinofil astma havde 2/35 (6 %) målbare anti-mepolizumab-antistoffer efter at have fået mindst én dosis mepolizumab på enten 40 mg subkutan (for en kropsvægt < 40 kg) eller 100 mg subkutan (for en kropsvægt ≥ 40 kg) i den indledende korte fase af studiet. Ingen børn havde målbare anti-mepolizumab-antistoffer i den længerevarende fase af studiet. Der blev målt neutraliserende antistoffer hos én voksen patient med svær refraktær eosinofil astma og hos 0 patienter med CRSwNP, EGPA eller HES. Hos størstedelen af patienterne påvirkede anti-mepolizumab-antistoffer ikke mærkbart farmakokinetikken og farmakodynamikken af mepolizumab, og der var ingen tegn på en korrelation mellem antistofniveauer og ændring i niveauet af eosinofile celler i blodet.

Klinisk virkning

Svær eosinofil astma

Effekten af mepolizumab ved behandling af en gruppe patienter med svær refraktær eosinofil astma blev vurderet i 3 randomiserede, dobbeltblinde, kliniske studier med parallelle grupper af mellem 24 og 52 ugers varighed hos patienter i alderen 12 år og derover. Disse patienter forblev enten ukontrollerede (mindst to svære eksacerbationer i de forudgående 12 måneder) på deres nuværende standardbehandling, som mindst omfattede høje doser af inhalationssteroider (ICS) plus yderligere en eller flere vedligeholdelsesbehandling(er), eller var afhængige af systemiske kortikosteroider. Yderligere vedligeholdelsesbehandling inkluderede langtidsvirkende beta₂-agonister (LABA), leukotrien-antagonister, langtidsvirkende antikolinergika (LAMA), theofyllin og orale kortikosteroider (OCS).

De to eksacerbationsstudier, MEA112997 og MEA115588, inkluderede i alt 1 192 patienter, hvoraf 60 % var kvinder og gennemsnitsalderen 49 år (interval 12-82). Andelen af patienter, som fik vedligeholdelsesbehandling med OCS, var henholdsvis 31 % og 24 % i de to studier. Patienterne skulle have haft to eller flere svære astma-eksacerbationer, der krævede oral eller systemisk behandling med kortikosteroider, i de forudgående 12 måneder samt nedsat lungefunktion ved *baseline* (præ-bronkodilatator FEV₁ < 80 % hos voksne og < 90 % hos unge). Det gennemsnitlige antal eksacerbationer i det foregående år var 3,6, og den gennemsnitlige præ-bronkodilatator FEV₁ var 60 %. Patienterne fortsatte med at få deres nuværende astmamedicin under studierne.

Det orale kortikosteroid-besparende studie MEA115575 inkluderede i alt 135 patienter (55 % var kvinder og gennemsnitsalderen 50 år). Patienterne blev dagligt behandlet med OCS (5-35 mg dagligt), højdosis ICS samt et ekstra lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Dosis-effekt studie MEA112997 (DREAM)

I MEA112997, et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelle grupper af 52 ugers varighed med 616 patienter med svær refraktær eosinofil astma, reducerede mepolizumab, ved doser på 75 mg, 250 mg eller 750 mg intravenøst, klinisk signifikante astma-eksacerbationer (defineret som en forværring af astma, der krævede orale/systemiske kortikosteroider og/eller hospitalsindlæggelse og/eller skadestuebesøg) signifikant sammenlignet med placebo (se tabel 1).

Tabel 1: Hyppighed af klinisk signifikante eksacerbationer ved uge 52 i *intent to treat* (ITT) populationen

	Intravenøs mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Eksacerbationsrate/år	1,24	1,46	1,15	2,40
Reduktion udtrykt i procent	48 %	39 %	52 %	
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-værdi	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Eksacerbation-reduktion studie MEA115588 (MENSA)

MEA115588 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelle grupper, hvor effekten af og sikkerheden ved mepolizumab som tillægsbehandling blev vurderet hos 576 patienter med svær refraktær eosinofil astma, defineret som et eosinofiltal i perifert blod på ≥ 150 celler/ μ l ved initiering af behandlingen eller ≥ 300 celler/ μ l inden for de forudgående 12 måneder.

Patienterne fik mepolizumab 100 mg subkutant, mepolizumab 75 mg intravenøst eller placebo én gang hver 4. uge over 32 uger. Det primære endepunkt var nedsat hyppighed af klinisk signifikante astma-eksacerbationer, og reduktionerne i begge behandlingsarme med mepolizumab var statistisk signifikante sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Tabel 2 viser resultaterne for de primære og sekundære endepunkter for patienter, der fik subkutant mepolizumab eller placebo.

Tabel 2: Resultater for primære og sekundære endepunkter ved uge 32 i *intent to treat* (ITT) populationen (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subkutant) N=194	Placebo N=191
Primært endepunkt		
Hyppighed af klinisk signifikante eksacerbationer		
Eksacerbationsrate pr. år	0,83	1,74
Reduktion i procent	53 %	-
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,47 (0,35; 0,64)	
p-værdi	< 0,001	
Sekundære endepunkter		
Hyppighed af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelser/skadestuebesøg		
Eksacerbationsrate pr. år	0,08	0,20
Reduktion i procent	61 %	-
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,39 (0,18; 0,83)	
p-værdi	0,015	
Hyppighed af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse		
Eksacerbationsrate pr. år	0,03	0,10
Reduktion i procent	69 %	-
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,31 (0,11; 0,91)	
p-værdi	0,034	
Præ-bronkodilatator FEV₁ (ml) ved uge 32		
Baseline (SD)	1 730 (659)	1 860 (631)
Middelændring i forhold til baseline (SE)	183 (31)	86 (31)
Forskel (mepolizumab vs. placebo)	98	
95 % konfidensinterval	(11, 184)	
p-værdi	0,028	
St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uge 32		

<i>Baseline</i> (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Middelændring i forhold til <i>baseline</i> (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Forskel (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95 % konfidensinterval	(-10,2; -3,8)	
p-værdi	< 0,001	

Reduktion i eksacerbationsrate i forhold til *baseline* eosinofiltal i blodet.

Tabel 3 viser resultaterne af en kombineret analyse af to eksacerbationsstudier (MEA112997 og MEA115588) i forhold til *baseline* eosinofiltal i blodet. Eksacerbationshyppigheden i placeboarmen steg med et højere eosinofiltal i blodet ved *baseline*. Reduktionsraten med mepolizumab var større hos patienter med højere eosinofiltal i blodet.

Tabel 3: Kombineret analyse af hyppigheden af klinisk signifikante af eksacerbationer i forhold til *baseline* eosinofiltal i blodet hos patienter med svær refraktær eosinofil astma.

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538	Placebo N=346
MEA 112997+MEA115588		
<150 celler/ µl		
n	123	66
Eksacerbationsrate pr. år	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 til <300 celler/ µl		
n	139	86
Eksacerbationsrate pr. år	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 til <500 celler/ µl		
n	109	76
Eksacerbationsrate pr. år	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥500 celler/ µl		
n	162	116
Eksacerbationsrate pr. år	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95 % konfidensinterval)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Oral kortikosteroid-reduktion studie MEA 115575- (SIRIUS)

MEA115575 vurderede effekten af mepolizumab 100 mg subkutan til at reducere behovet for orale kortikosteroider (OCS) som vedligeholdelsesbehandling under samtidig astmakontrol hos personer med svær refraktær eosinofil astma. Patienterne havde et eosinofiltal i blodet på $\geq 150/\mu\text{l}$ ved *baseline* eller et eosinofiltal i blodet på ≥ 300 celler/ μl i de forudgående 12 måneder før screeningen. Patienterne fik mepolizumab eller placebo én gang hver 4. uge i behandlingsperioden. Patienterne fortsatte med deres nuværende astmamedicin under studiet med undtagelse af OCS-dosis, der blev reduceret hver 4. uge i fasen med reduktion af OCS (uge 4-20), så længe astmaen forblev under kontrol.

Der blev inkluderet i alt 135 patienter: gennemsnitsalderen var 50 år, 55 % var kvinder, og 48 % havde fået orale steroider i mindst 5 år. Den gennemsnitlige prednison-ækvivalente dosis var ca. 13 mg pr. dag ved *baseline*.

Det primære endepunkt var reduktion i procent i den daglige OCS-dosis (uge 20-24) i henhold til definerede dosisreduktionskategorier (se tabel 4) samtidig med, at astmaen forblev under kontrol. De foruddefinerede kategorier var reduktioner i procent, der gik fra en reduktion på 90-100 % til ingen reduktion af prednison-dosis fra afslutningen af optimeringsfasen. Sammenligningen mellem mepolizumab og placebo var statistisk signifikant ($p=0,008$).

Tabel 4: Resultater for de primære og sekundære endepunkter i MEA115575

	<i>ITT</i> -population	
	Mepolizumab 100 mg (subkutant) N=69	Placebo N=66
Primært endepunkt		
Procent reduktion i OCS i forhold til <i>baseline</i> (uge 20-24)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Ingen reduktion i OCS/ manglende astmakontrol/ seponering af behandling	25 (36 %)	37 (56 %)
<i>Odds</i> ratio (95 % konfidensinterval)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-værdi	0,008	
Sekundære endepunkter (uge 20-24)		
Reduktion i daglig OCS-dosis til 0 mg/dag	10 (14 %)	5 (8 %)
<i>Odds</i> ratio (95 % konfidensinterval)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-værdi	0,414	
Reduktion i daglig OCS-dosis til ≤ 5 mg/dag	37 (54 %)	21 (32 %)
<i>Odds</i> ratio (95 % konfidensinterval)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-værdi	0,025	
Median reduktion i procent i daglig OCS-dosis i forhold til <i>baseline</i> (95 % konfidensinterval)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Median forskel (95 % konfidensinterval)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-værdi	0,007	

Åbne forlængelsesstudier med svær refraktær eosinofil astma MEA115666 (COLOMBA), MEA115661 (COSMOS) og 201312 (COSMEX)

Den længerevarende virkningsprofil for mepolizumab hos patienter med svær refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i gennemsnitligt 2,8 år (interval 4 uger til 4,5 år) i de åbne forlængelsesstudier MEA115666, MEA115661 og 201312 var generelt i overensstemmelse med de 3 placebokontrollerede studier.

Kronisk rhinosinuitis med nasale polypper (CRSwNP)

Studie 205687 (SYNAPSE) var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 52 ugers varighed, der evaluerede 407 patienter på 18 år eller derover med CRSwNP.

Det var påkrævet, at patienterne i studiet havde nasal obstruktion VAS (visuel analogskala) symptomscore på > 5 ud af en maksimumscore på 10, en samlet VAS-symptomscore på > 7 ud af en maksimumscore på 10 og en endoskopisk bilateral NP-score på ≥ 5 ud af en maksimumscore på 8 (med en minimumscore på 2 i hver næsekavitet). Patienterne skulle også have mindst ét kirurgisk indgreb for nasale polypper inden for de seneste 10 år i anamnesen.

Vigtigste *baseline* karakteristika inkluderede total endoskopisk NP-score gennemsnit (SD) 5,5 (1,29), nasal obstruktion VAS-score gennemsnit (SD) 9,0 (0,83), samlet VAS symptomscore gennemsnit (SD) 9,1 (0,74), tab af lugtesans VAS-score gennemsnit (SD) 9,7 (0,72) og SNOT-22-score (sino-nasal outcome test) gennemsnit (SD) 64,1 (18,32). Det geometriske gennemsnitlige eosinofiltal var 390 celler/ μ l (95% CI: 360, 420). Derudover havde 27% af patienterne aspirin-forværret respiratorisk sygdom (AERD), og 48% af patienterne havde mindst 1 forløb med OCS mod CRSwNP i de foregående 12 måneder.

Patienterne fik 100 mg mepolizumab eller placebo subkutant én gang hver 4. uge som tillæg til baggrundsbehandling med intranasal kortikosteroid.

De co-primære endepunkter var ændring fra *baseline* i total endoskopisk NP-score ved uge 52 og ændring fra *baseline* i gennemsnitlig nasal obstruktion VAS-score i løbet af uge 49-52. Det vigtigste sekundære endepunkt var tiden til første NP-kirurgi frem til uge 52 (kirurgi blev defineret som enhver procedure, der involverede instrumenter, og som resulterede i snit og fjernelse af væv [f.eks. polypektomi] i næsehulen). Patienter, der fik mepolizumab, havde signifikant større forbedringer (fald) i total endoskopisk NP-score ved uge 52 og i nasal obstruktion VAS-score i løbet af uge 49-52 sammenlignet med placebo, og alle sekundære endepunkter var statistisk signifikante til fordel for mepolizumab (se tabel 5 og figur 1).

Tabel 5: Resumé af resultaterne for primære og sekundære virkningsendepunkter (*intent to treat-population*)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N=206)
Co-primære endepunkter		
Total endoskopisk score ved uge 52^a		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Median ændring fra <i>baseline</i>	0,0	-1,0
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥ 1 -point forbedring, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2 -point forbedring, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nasal obstruktion VAS-score (uge 49 til 52)^a		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Median ændring fra <i>baseline</i>	-0,82	-4,41
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
> 1-point forbedring, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3 -point forbedring, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Vigtigste sekundære endepunkt		
Tid til første kirurgiske indgreb for nasale polypper		
Patienter med kirurgi	46 (23)	18 (9)

<i>Hazard</i> ratio (mepolizumab/placebo) (95 % CI) ^c		0,43 (0,25; 0,76)
p-værdi ^e		0,003
Andre sekundære endepunkter		
Samlet VAS-score (uge 49-52) ^a		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Median ændring fra <i>baseline</i>	-0,90	-4,48
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5-point forbedring (%) ^f	40	64
SNOT-22 total score ved uge 52 ^{a, g}		
n	198	205
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Median ændring fra <i>baseline</i>	-14,0	-30,0
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥ 28-point forbedring (%) ^f	32	54
Patienter, der har brug for systemiske kortikosteroider for nasale polypper frem til uge 52		
Antal patienter med ≥ 1 forløb	74 (37)	52 (25)
<i>Odds</i> ratio til placebo (95 % CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-værdi ^h		0,020
Sammensat VAS-score - nasale symptomer (uge 49-52) ^{a, i}		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Median ændring fra <i>baseline</i>	-0,89	-3,96
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2-point forbedring (%) ^f	40	66
Tab af lugtesans VAS-score (uge 49-52) ^a		
Median score ved <i>baseline</i> (min, maks)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Median ændring fra <i>baseline</i>	0,00	-0,53
p-værdi ^b		< 0,001
Forskel i medianer (95 % CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3-point forbedring (%) ^f	19	36

^a Patienter, der havde fået foretaget nasal kirurgi/sinuplastik forud for besøget, blev tildelt deres dårligst observerede score før nasal kirurgi/sinuplastik. De patienter, der udgik af studiet, og som ikke havde fået foretaget nasal kirurgi/sinuplastik, blev tildelt deres dårligst observerede score, før de udgik af studiet.

^b Baseret på Wilcoxon rank-sum test.

^c Kvantil regression med kovarianter af behandlingsgruppe, geografisk region, *baseline* score og log(e) *baseline* eosinofiltal i blodet.

^d En tre-point forbedring i nasal obstruktion VAS er blevet identificeret som en meningsfuld ændring hos patienten for denne vurdering.

^e Estimeret ud fra en Cox proportional *hazard* model med kovarianter af behandlingsgruppe, geografisk region, *baseline* total endoskopisk score (læst centralt), *baseline* nasal obstruktion VAS, log(e) *baseline* eosinofiltal i blodet og antal af forudgående kirurgiske indgreb (1, 2; > 2 som ordinal).

^f Tærskel for forbedring er blevet identificeret som en meningsfuld ændring hos patienten for denne vurdering.

^g Forbedring set i alle 6 domæner relateret til symptomer og påvirkninger forbundet med CRSwNP.

^h Analyse ved brug af logistisk regressionsmodel med kovarianter af behandlingsgruppe, geografisk region, antal OCS-forløb for NP i de forudgående 12 måneder (0,1; > 1 som ordinal), *baseline* total endoskopisk nasale polypper-score (læst centralt), *baseline* nasal obstruktion VAS-score og log(e) *baseline* eosinofiltal i blodet.

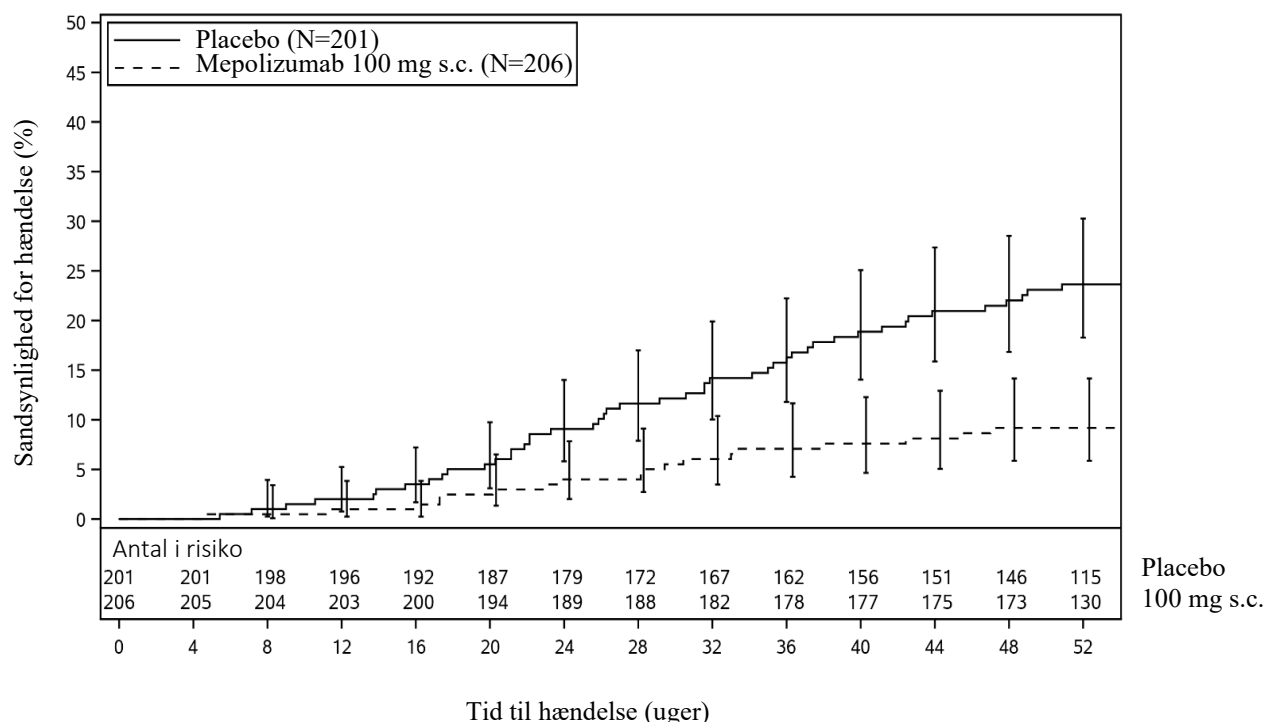
ⁱ Samlet VAS-score af nasal obstruktion, næseflåd, slim i svælget og tab af lugtesansen.

Tid til første kirurgiske NP-ingreb

Under den 52-uger lange behandlingsperiode havde patienter i mepolizumab-gruppen en lavere sandsynlighed for at gennemgå NP-kirurgi end patienter i placebogruppen. Risikoen for kirurgi i

behandlingsperioden var reduceret signifikant med 57 % hos patienter behandlet med mepolizumab sammenlignet med placebo (*hazard ratio*: 0,43; 95 % CI 0,25; 0,76; $p=0,003$).

Figur 1: Kaplan Meier kurve for tid til første kirurgiske indgreb for nasale polypper



En post-hoc analyse af andelen af patienter med kirurgi viste en reduktion på 61 % i odds for kirurgi *versus* placebo (OR: 0,39; 95 % CI: 0,21; 0,72; $p=0,003$).

CRSwNP-patienter med komorbid astma

Hos 289 (71 %) patienter med komorbid astma viste præspecificerede analyser forbedringer i de co-primære endepunkter i overensstemmelse med dem, der blev set i den samlede population hos de patienter, der fik mepolizumab 100 mg sammenlignet med placebo. Hos disse patienter var der derudover en større forbedring fra *baseline* i uge 52 i astmakontrol målt ved astmakontrolsprøgeskema (*Astma Control Questionnaire* (ACQ 5)) for mepolizumab 100 mg sammenlignet med placebo (median ændring [Q1, Q3] på henholdsvis -0,80 [-2,20; 0,00] og 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

MEA115921 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 52 ugers varighed, der evaluerede 136 voksne patienter med EGPA, som havde en anamnese med recidiv eller refraktær sygdom, og som var i stabil oral behandling med kortikosteroid (OCS; $\geq 7,5$ til ≤ 50 mg/dag prednisolon/prednison), med eller uden stabil immunsuppressiv behandling (undtaget cyclophosphamid). Anden standardbaggrundsbehandling var tilladt under studiet. 53 % ($n=72$) fik samtidig også stabil immunsuppressiv behandling. Patienter med organtruende eller livstruende EGPA blev udelukket fra MEA115921-studiet. Patienterne fik enten 300 mg mepolizumab eller placebo subkutant én gang dagligt hver 4. uge i tillæg til deres baggrundsbehandling med prednisolon/prednison med eller uden immunsuppressiv behandling. OCS-dosen blev tilpasset efter investigatorens skøn.

Remission

De co-primære endepunkter var den totale akkumulerede remissionstid, defineret som en Birmingham vaskulitis aktivitetsscore (*Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS)) =0 plus prednisolon/prednison-

dosis ≤ 4 mg/dag, og andelen af patienter i remission efter både 36 og 48 ugers behandling. BVAS=0 repræsenterer ingen aktiv vaskulitis.

Sammenlignet med placebo opnåede patienter, der fik mepolizumab 300 mg, en signifikant længere akkumuleret remissionstid. Derudover opnåede en signifikant højere andel af patienterne, der fik mepolizumab 300 mg, remission ved både uge 36 og uge 48 sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 6).

For begge co-primære endepunkter, var den gavnlige effekt, der blev observeret efter behandling med mepolizumab 300 mg, til stede, uanset om patienterne fik immunsuppressiv behandling i tillæg til baggrundskortikosteroider, sammenlignet med placebo.

Ved brug af det sekundære endpoint remission, definition af BVAS=0 plus prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/dag, opnåede patienter, der fik mepolizumab 300 mg, også signifikant større akkumuleret remissionstid ($p < 0,001$), og en højere andel af patienterne var i remission ved både uge 36 og uge 48 ($p < 0,001$), sammenlignet med placebo.

Tabel 6: Analyse af co-primære endepunkter

	Antal (%) patienter	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Akkumuleret remissionsvarighed over 52 uger		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 til < 12 uger	8 (12)	8 (12)
12 til < 24 uger	3 (4)	9 (13)
24 til < 36 uger	0	10 (15)
≥ 36 uger	2 (3)	9 (13)
<i>Odds ratio</i> (mepolizumab/placebo)		5,91
95 % CI	---	2,68; 13,03
p-værdi	---	< 0,001
Patienter i remission ved uge 36 og 48	2 (3)	22 (32)
<i>Odds ratio</i> (mepolizumab/placebo)		16,74
95 % CI	---	3,61; 77,56
p-værdi	---	< 0,001

En *odds ratio* > 1 er i mepolizumabs favør. Remission: BVAS=0 og OCS-dosis ≤ 4 mg/dag.

Recidiv

Sammenlignet med placebo var tiden til første recidiv signifikant længere hos patienter, der fik mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). Derudover havde patienter, der fik mepolizumab, en reduktion på 50 % i den årlige recidivrate sammenlignet med placebo: henholdsvis 1,14 *versus* 2,27.

Reduktion af oral kortikosteroid

Patienter behandlet med mepolizumab havde et signifikant lavere gennemsnitlig dagligt forbrug af OCS i uge 48-52 sammenlignet med patienter, der fik placebo. I uge 48 til 52 opnåede 59 % og 44 % af patienterne, der blev behandlet med mepolizumab, en gennemsnitlig daglig OCS-dosis på henholdsvis $\leq 7,5$ mg og ≤ 4 mg sammenlignet med 33 % og 7 % i placebogruppen. 18 % af patienterne i mepolizumab-gruppen var i stand til udtrappe OCS fuldstændigt sammenlignet med 3 % i placebogruppen.

Astmakontrolspørgeskema 6 (Asthma Control Questionnaire 6 (ACQ 6))

Patienter behandlet med mepolizumab havde signifikante forbedringer i gennemsnitlig ACQ 6-score i uge 49-52 sammenlignet med patienter, der fik placebo.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Studie 200622 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 32 ugers varighed, der evaluerede 108 patienter ≥ 12 år med HES. Patienterne fik 300 mg mepolizumab eller placebo subkutant én gang hver 4. uge, mens de fortsatte deres HES-behandling. HES-behandlingen i 200622-studiet omfattede, men var ikke begrænset til, OCS, immunsuppressiv behandling, cytotoxisk behandling eller andre symptomatiske behandlinger forbundet med HES, såsom omeprazol.

Patienterne, der indgik i studiet, havde oplevet mindst to HES-opblusninger inden for de seneste 12 måneder og havde et eosinofiltal i blodet på ≥ 1.000 celler/ μ l under screeningen. De patienter, der var FIP1L1-PDGFR α kinase-positive blev udelukket fra studiet.

Det primære endepunkt i 200622-studiet var antallet af patienter, der oplevede en HES-opblusning under den 32 uger lange behandlingsperiode. En HES-opblusning blev defineret som en forværring af kliniske tegn og symptomer på HES, der resulterede i behov for at øge OCS eller øge/tilføje cytotoxisk eller immunsuppressiv HES-behandling eller få blindet aktiv OCS på grund af et øget antal af eosinofile celler i blodet (ved ≥ 2 lejligheder).

Den primære analyse sammenlignede patienter, som oplevede en HES-opblusning eller udgik af studiet, i mepolizumab- eller placebogruppen. I løbet af den 32-uger lange behandlingsperiode var der 50 % færre patienter, der oplevede HES-opblusning eller udgik af studiet, når de fik behandling med 300 mg mepolizumab, sammenlignet med placebo; henholdsvis 28 % *versus* 56 % (OR 0,28; 95 % CI: 0,12; 0,64) (se tabel 7).

De sekundære endepunkter var tid til første HES-opblusning, antal patienter, der oplevede en HES-opblusning fra uge 20 til og med uge 32, antal HES-opblusninger og ændring fra *baseline* i sværhedsgraden af træthed. Alle sekundære endepunkter var statistisk signifikante og understøttede det primære endepunkt (se figur 2 og tabel 8).

Tabel 7: Resultat af primært endepunkt/analyser i *inten to treat*-populationen (studie 200622)

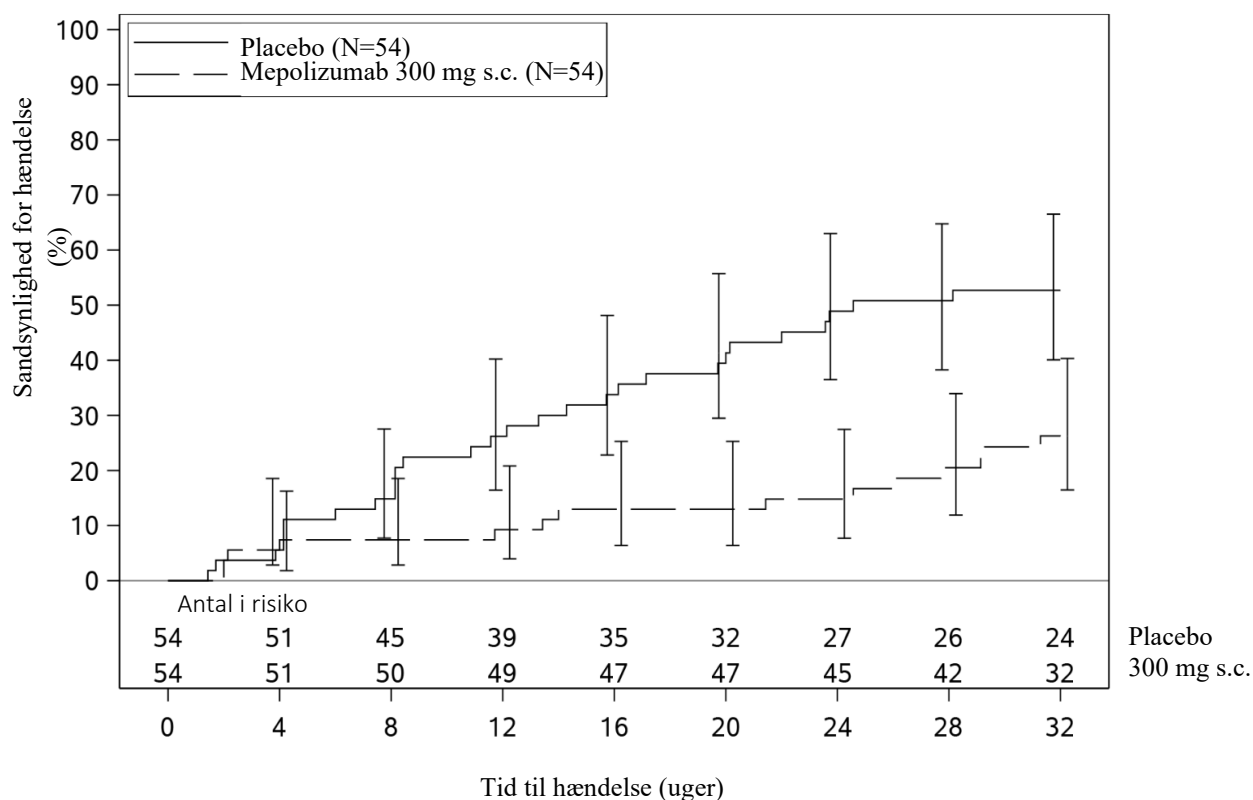
	Mepolizumab 300 mg N=54	Placebo N=54
Andel af patienter, der oplevede en HES-opblusning		
Patienter med ≥ 1 HES-opblusning eller som udgik af studiet (%)	15 (28)	30 (56)
Patienter med ≥ 1 HES-opblusning (%)	14 (26)	28 (52)
Patienter uden HES-opblusning der udgik (%)	1 (2)	2 (4)
<i>Odds ratio</i> (95 % CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-værdi	0,002	

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel.

Tid til første opblusning

Patienter, der fik 300 mg mepolizumab, havde en signifikant øgning i tiden til første HES-opblusning sammenlignet med placebo. Risikoen for første HES-opblusning under behandlingsperioden var 66 % lavere hos patienter, der fik behandling med mepolizumab, sammenlignet med placebo (*hazard ratio*: 0,34; 95 % CI 0,18; 0,67; $p=0,002$).

Figur 2: Kaplan Meier kurve for tid til første HES-opblusning



Tabel 8: Resultater af andre sekundære endepunkter i *intent to treat*-populationen (studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N=54	Placebo N=54
HES-opblusning fra uge 20 til og med uge 32		
Patienter med ≥ 1 HES-opblusning eller som udgik af studiet (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95 % CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
CMH p-værdi	0,02	
Antal HES-opblusninger		
Estimeret gennemsnitligt antal/år	0,50	1,46
Rate ratio (95 % CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test p-værdi	0,002	
Ændring fra <i>baseline</i> i sværhedsgraden af træthed baseret på <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI), punkt 3 (værste træthed i løbet af de seneste 24 timer) ved uge 32 ^b		
Medianændring i BFI punkt 3	-0,66	0,32
Sammenligning (mepolizumab <i>versus</i> placebo) Wilcoxon Rank Sum Test p-værdi	0,036	

^a *rate ratio* < 1 er i mepolizumabs favør.

^b patienter med manglende data er medregnet med værste observerede værdi. BFI punkt 3 skala: 0=ingen træthed; 10=værst tænkelig træthed.

^c CMH=Cochran-Mantel-Haenszel.

Åben forlængelse

205203-studiet var en åben forlængelse af 200622-studiet og havde en varighed på 20 uger. Det var tilladt at justere HES-behandling i henhold til lokal standardbehandling, samtidig med at mepolizumab 300 mg behandlingen blev opretholdt fra uge 4. I dette studie blev virkningen af behandlingen med mepolizumab på reduktionen af HES-opblusninger rapporteret under 200622-studiet opretholdt hos patienter, der fortsatte behandlingen med mepolizumab i 205203-studiet, hvor 94 % (47/50) af patienterne ikke oplevede en opblussen.

Hos de 72 patienter, der havde brug for OCS i løbet af uge 0 til 4 i den åbne forlængelse, opnåede 28 % af patienterne en gennemsnitlig daglig dosisreduktion af OCS på ≥ 50 % i løbet af uge 16 til 20.

Pædiatrisk population

Svær refraktær eosinofil astma

MEA 115588-studiet og det dobbeltblindede, placebokontrollerede studie, 200862, inkluderede 34 unge (12 til 17 år). Af disse 34 personer fik 12 personer placebo, 9 personer fik mepolizumab 75 mg intravenøst og 13 personer 100 mg subkutan. I en kombineret analyse af disse studier blev der observeret en reduktion på 40 % af klinisk signifikante eksacerbationer hos unge efter behandling med mepolizumab sammenlignet med placebo (rate ratio 0,60, 95 % konfidensinterval: 0,17; 2,10).

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

Der foreligger ingen kliniske data hos børn og unge i alderen 6-17 år.

HES

Fire unge (12 til 17 år) blev indskrevet i studie 200622; en ung fik 300 mg mepolizumab og 3 unge fik placebo i 32 uger. Den unge, der fik behandling med mepolizumab i 200622-studiet af 32 ugers varighed, fik ingen HES-opblusning. Alle 4 unge, der gennemførte 200622-studiet, fortsatte i det åbne forlængelsesstudie 205203 af 20 ugers varighed, hvori én af de 4 unge oplevede en HES-opblusning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan dosering hos patienter med astma eller CRSwNP udviste mepolizumab en omtrentlig dosisproportional farmakokinetik over et dosisinterval på 12,5 mg til 250 mg. Subkutan administration af mepolizumab 300 mg havde cirka tre gange den systemiske eksponering af mepolizumab 100 mg.

Absorption

Efter subkutan administration til raske personer eller patienter med astma blev mepolizumab absorberet langsomt med en mediantid til maksimal plasmakoncentration (T_{max}) på 4-8 dage.

Efter en enkelt subkutan administration i abdomen, låret eller armen hos raske personer var den absolutte biotilgængelighed af mepolizumab henholdsvis 64 %, 71 % og 75 %. Hos patienter med astma lå den absolutte biotilgængelighed af mepolizumab, administreret subkutan i armen, fra 74 til 80 %. Efter gentagen subkutan administration hver 4. uge er der en omtrent fordoblet akkumulation ved *steady state*.

Fordeling

Efter en enkelt intravenøs injektion til patienter med astma fordeles mepolizumab til et gennemsnitligt fordelingsvolumen på 55-85 ml/kg.

Biotransformation

Mepolizumab er et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, der nedbrydes af proteolytiske enzymer, som findes vidt udbredt i kroppen og ikke kun i levervæv.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs injektion til patienter med astma lå den gennemsnitlige systemiske clearance (CL) i intervallet 1,9-3,3 ml/dag/kg med en gennemsnitlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 20 dage. Efter subkutan administration af mepolizumab lå den gennemsnitlige terminale halveringstid i intervallet 16-22 dage. I den farmakokinetiske populationsanalyse var den estimerede systemiske clearance af mepolizumab 3,1 ml/dag/kg.

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige fra ældre patienter (≥ 65 år) på tværs af de kliniske studier (N=90). I den farmakokinetiske populationsanalyse var der dog ingen tegn på, at alder har indflydelse på farmakokinetikken af mepolizumab i aldersintervallet 12 til 82 år.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier med henblik på at undersøge effekten af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af mepolizumab. På baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med kreatininclearance i intervallet 50-80 ml/min. Der er begrænsede data tilgængelige fra patienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier med henblik på at undersøge effekten af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af mepolizumab. Da mepolizumab nedbrydes af proteolytiske enzymer, som findes vidt udbredt i kroppen og ikke kun i levervæv, er det ikke sandsynligt, at ændringer i leverfunktionen har nogen effekt på eliminationen af mepolizumab.

Pædiatrisk population

Svær eosinofil astma og HES

Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population (59 patienter med eosinofil øsofagitis, 55 patienter med svær refraktær eosinofil astma og 1 patient med HES). Farmakokinetikken af intravenøs mepolizumab blev evalueret ved en farmakokinetisk populationsanalyse i et pædiatrisk studie hos patienter i alderen 2-17 år med eosinofil øsofagitis. Farmakokinetikken hos pædiatriske personer kunne i stor udstrækning forudsiges ud fra farmakokinetikken hos voksne efter at have taget højde for kropsvægt. Farmakokinetikken af mepolizumab hos unge patienter med svær refraktær eosinofil astma eller HES, som var inkluderet i fase 3-studierne, var i overensstemmelse med farmakokinetikken hos voksne (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter efter subkutan administration til patienter på 6 til 11 år med svær refraktær eosinofil astma blev undersøgt i et ublindt, ukontrolleret studie af 12 ugers varighed. Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter var stort set i overensstemmelse med den hos voksne og unge efter at have taget hensyn til kropsvægt og biotilgængelighed. Den absolutte subkutane biotilgængelighed forekommer fuldstændig sammenlignet med den observerede biotilgængelighed hos voksne og unge på 76 %. Eksponering efter subkutan dosering af enten 40 mg (for en kropsvægt < 40 kg) eller 100 mg (for en kropsvægt ≥ 40 kg) var henholdsvis 1,32 og 1,97 gange større end det observerede hos voksne ved 100 mg. Undersøgelse af et 40 mg subkutant doseringsregime givet hver 4. uge hos børn fra 6 til 11 år over et 15-70 kg bredt vægtinterval ved PK-modellering og -simulering forudser, at eksponeringen ved dette doseringsregime i gennemsnit vil forblive inden for 38 % af voksne ved 100 mg. Dette doseringsregime anses for acceptabelt på grund af det brede terapeutiske indeks for mepolizumab.

EGPA

Mepolizumabs farmakokinetik hos børn (6 til 17 år) med EGPA blev forudset ved hjælp af modellering og simulering baseret på farmakokinetik ved andre eosinofile sygdomme, og forventes at være i overensstemmelse med dem, der blev observeret hos børn med svær eosinofil astma. Den anbefalede dosering til børn fra 6 til 11 år over et 15-70 kg bredt vægtinterval forudser, at eksponeringen i gennemsnit vil forblive inden for 26 % af voksne ved 300 mg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Da mepolizumab er et monoklonalt antistof, er der ikke udført genotoksicitets- og karcinogenicitetsstudier.

Toksikologi og/eller farmakologi hos dyr

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi eller fra toksicitetsstudier med gentagne doser hos aber. Intravenøs og subkutan administration til aber var forbundet med reduktion i eosinofiltallene perifert og i lungerne uden toksikologiske fund.

Eosinofile celler menes at være forbundet med immunsystemresponsen på nogle parasitinfektioner. Studier udført hos mus, der blev behandlet med anti-IL-5-antistoffer, eller som genetisk manglede IL-5 eller eosinofile celler, har ikke vist nedsat evne til at bekæmpe parasitinfektioner. Den kliniske relevans for mennesker af disse fund kendes ikke.

Fertilitet

Der blev ikke set nogen påvirkning af fertiliteten hos mus i et studie af fertilitet og generel reproduktionstoksicitet, som blev udført med et analogt antistof, der hæmmer IL-5 hos mus. I dette studie blev der ikke foretaget en vurdering af fødsler af kuld eller en funktionsundersøgelse af afkommet.

Drægtighed

Hos aber havde mepolizumab ingen effekt på drægtigheden eller på den embryonale/føtale og postnatale udvikling (herunder immunfunktion) af afkommet. Der blev ikke udført undersøgelser for indre eller skeletale misdannelser. Data fra cynomolgusaber viste, at mepolizumab passer placenta. Mepolizumab-koncentrationerne var ca. 1,2-2,4 gange højere hos afkommet end hos mødrene i flere måneder efter fødslen, men påvirkede ikke immunsystemet hos afkommet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Saccharose
Dinatriumphosphat heptahydrat
Polysorbat 80

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Efter rekonstitution

Kemisk og fysisk stabilitet af det rekonstituerede lægemiddel er vist i 8 timer ved temperaturer under 30 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, medmindre rekonstitueringen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml hætteglas af klart, farveløst glas (type I) med brombutylgummiprop og grå aluminiumforsegling med snaplåg af plast indeholdende 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser:

1 hætteglas.

Multipakning med 3 (3 pakninger med 1) hætteglas.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitutionen skal udføres under aseptiske forhold.

Instruktion i rekonstitution for hvert hætteglas

1. **Rekonstituér indholdet af hætteglasset med 1,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker** og brug helst en 2-3 ml sprøjte og en 21 gauge nål. Strålen af det sterile vand skal rettes lodret ned mod midten af det frysetørrede pulver. Lad hætteglasset stå ved stuetemperatur under rekonstitueringen. Roter forsigtigt hætteglasset i 10 sekunder med en cirkulær bevægelse hvert 15. sekund, indtil pulveret er opløst.

*Bemærk: Den rekonstituerede injektionsvæske **må ikke omrystes** under proceduren, da dette kan medføre skumdannelse eller give bundfald. Rekonstitutionen er normalt færdig i løbet af 5 minutter, efter at det sterile vand er blevet tilsat, men det kan tage længere tid.*

2. Hvis der benyttes mekanisk apparatur (*swirler*) til at rekonstituere Nucala, kan rekonstitutionen gennemføres ved at rotere ved 450 rpm i højst 10 minutter. Alternativt er det acceptabelt at rotere ved 1 000 rpm i højst 5 minutter.
3. Efter rekonstitution skal Nucala inspiceres visuelt for partikler og uklarhed før brug. Injektionsvæsken skal være klar til opaliserende, farveløs til svagt gul eller lys brun og uden synlige partikler. Det kan dog forventes, at der er små luftbobler, og disse er acceptable. Hvis der er partikler i injektionsvæsken, eller hvis injektionsvæsken er uklar eller mælkeagtig, må injektionsvæsken ikke bruges.
4. Hvis den rekonstituerede injektionsvæske ikke bruges med det samme, skal den:
 - beskyttes mod sollys
 - opbevares ved temperaturer under 30 °C og over frysepunktet
 - kasseres, hvis den ikke bruges inden for 8 timer efter rekonstitution.

Instruktion i administration af 100 mg dosis

1. Til subkutan administration skal der helst bruges en 1 ml polypropylen-sprøjte med en engangsnål i dimensionerne 21gauge til 27gauge x 13 mm (0,5 tommer).
2. Umiddelbart før administration udtages 1 ml rekonstitueret Nucala. Omryst ikke den rekonstituerede injektionsvæske under proceduren, da dette kan medføre skumdannelse eller give bundfald.
3. Administrer 1-ml-injektionen (svarende til 100 mg mepolizumab) subkutant i overarm, lår eller abdomen.

Gentag trin 1 til 3, hvis administration af mere end ét hætteglas er påkrævet for at få den ordinerede dosis. Det anbefales, at der er en afstand mellem de individuelle injektionssteder på mindst 5 cm.

Instruktion i administration af 40 mg dosis

1. Til subkutan administration skal der helst bruges en 1 ml polypropylen-sprøjte med en engangsnål i dimensionerne 21gauge til 27gauge x 13 mm (0,5 tommer).
2. Umiddelbart før administration udtages 0,4 ml rekonstitueret Nucala. Omryst ikke den rekonstituerede injektionsvæske under proceduren, da dette kan medføre skumdannelse eller give bundfald. Kassér den resterende opløsning.
3. Administrer 0,4-ml-injektionen (svarende til 40 mg mepolizumab) subkutant i overarm, lår eller abdomen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 02. december 2015
Dato for seneste fornyelse: 10. august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA19428
USA

eller

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON – FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 100 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphatheptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

1 fyldt pen.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

TRYK HER FOR AT ÅBNE

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

nucala pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL FYLDT PEN MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 100 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphatheptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Multipakning: 3 (3 pakninger med 1) fyldte penne.
Multipakning: 9 (9 pakninger med 1) fyldte penne.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 fyldte penne)
EU/1/15/1043/007 (9 x 1 fyldte penne)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

nucala pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INTERMEDIÆRE EMBALLAGE**INTERMEDIÆR KARTON – FYLDT PEN MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 100 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphat heptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

1 fyldt pen. Del af multipakning, må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

TRYK HER FOR AT ÅBNE

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

nucala pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER ETIKET TIL FYLDT PEN
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Nucala 100 mg injektion
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON – FYLDT SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt sprøjte indeholder 100 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphatheptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

1 fyldt sprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

TRYK HER FOR AT ÅBNE

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

nucala 100 mg sprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – FYLDT SPRØJTE MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt sprøjte indeholder 100 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphat heptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.
Multipakning: 3 (3 pakninger med 1) fyldte sprøjter.
Multipakning: 9 (9 pakninger med 1) fyldte sprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 fyldte sprøjter)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 fyldte sprøjter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

nucala 100 mg sprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INTERMEDIÆRE EMBALLAGE

INTERMEDIÆR KARTON – FYLDT SPRØJTE MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt sprøjte indeholder 100 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphatheptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

1 fyldt sprøjte. Del af multipakning, må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

TRYK HER FOR AT ÅBNE

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

nucala 100 mg sprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER ETIKET TIL FYLDT SPRØJTE
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Nucala 100 mg injektion
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON – FYLDT SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt sprøjte indeholder 40 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphatheptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

1 fyldt sprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

TRYK HER FOR AT ÅBNE

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

nucala 40 mg sprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – FYLDT SPRØJTE MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt sprøjte indeholder 40 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphatheptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.
Multipakning: 3 (3 pakninger med 1) fyldte sprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

nucala 40 mg sprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INTERMEDIÆRE EMBALLAGE

INTERMEDIÆR KARTON – FYLDT SPRØJTE MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt sprøjte indeholder 40 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, dinatriumphosphatheptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

1 fyldt sprøjte. Del af multipakning, må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

TRYK HER FOR AT ÅBNE

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares uden for køl i mere end højst 7 dage, beskyttet mod lys og opbevaret ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

nucala 40 mg sprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL FYLDT SPRØJTE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Nucala 40 mg injektion
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (ENKELTPAKNINGER, MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg mepolizumab (100 mg/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, dinatriumphosphat heptahydrat og polysorbat 80

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse efter rekonstitution.
Læs indlægssedlen inden brug.

TRYK HER FOR AT ÅBNE

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MULTIPAKNING KARTON (3 PAKNINGER MED 1 HÆTTEGLAS - MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg mepolizumab (100 mg/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, dinatriumphosphat heptahydrat og polysorbat 80

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 3 (3 pakninger med 1) hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse efter rekonstitution.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (KUN MULTIPAKNINGER, UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
mepolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg mepolizumab (100 mg/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, dinatriumphosphat heptahydrat og polysorbat 80

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas. Del af multipakning, må ikke sælges enkeltvis

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse efter rekonstitution.
Læs indlægssedlen inden brug.

TRYK HER FOR AT ÅBNE

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER ETIKET TIL HÆTTEGLAS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Nucala 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen mepolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Nucala
3. Sådan bliver du behandlet med Nucala
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Trin-for-trin instruktioner i brug

1. Virkning og anvendelse

Nucala indeholder det aktive stof **mepolizumab**, som er et *monoklonalt antistof*, en slags protein designet til at genkende en bestemt substans i kroppen. Nucala anvendes til behandling af **svær astma** og **EGPA** (eosinofil granulomatose med polyangiitis) hos voksne, unge og børn fra 6 år. Det anvendes også til behandling af **CRSwNP** (kronisk rhinosinuitis med næsepolypper) og **HES** (hypereosinofilt syndrom) hos voksne.

Mepolizumab, det aktive stof i Nucala, blokerer et protein, der kaldes *interleukin-5*. Ved at blokere for aktiviteten af dette protein begrænser Nucala dannelsen af eosinofile celler fra knoglemarven og nedsætter antallet af eosinofile celler i blodbanen og lungerne.

Svær eosinofil astma

Nogle personer med svær astma har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og lungerne. Denne tilstand kaldes *eosinofil astma*, og det er den type astma, som Nucala kan behandle.

Nucala kan nedsætte antallet af dine astmaanfald, hvis du eller dit barn allerede bruger lægemidler mod astma, for eksempel højdosis-inhalatorer, men hvor disse lægemidler ikke holder din astma under kontrol. Hvis du tager lægemidler, der kaldes *orale kortikosteroider*, kan Nucala også hjælpe med at nedsætte den daglige dosis, som du behøver for at holde din astma under kontrol.

Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)

CRSwNP er en tilstand, hvor man har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og vævet, der beklæder næsen og bihulerne. Dette kan forårsage symptomer, såsom tilstoppet næse eller tab af lugtesansen, og at der dannes bløde geléagtige vækster (kaldet næsepolypper) inde i næsen.

Nucala nedsætter antallet af eosinofile celler i blodet og kan mindske størrelsen af dine polypper, lindre tilstopningen af næsen og medvirke til, at du kan undgå operation for næsepolypper.

Nucala kan også medvirke til at nedsætte behovet for *orale kortikosteroider* for at kontrollere dine symptomer.

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

EGPA er en tilstand, hvor man har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og vævet, og også har en form for *vaskulitis*. Det betyder, at der er en betændelsestilstand i blodårerne. Denne tilstand påvirker i de fleste tilfælde lungerne og bihulerne, men det påvirker også ofte andre organer, såsom huden, hjertet og nyrerne.

Nucala kan kontrollere og forsinke en opblussen af disse EGPA-symptomer. Dette lægemiddel kan også medvirke til at nedsætte den daglige dosis af *orale kortikosteroider*, som du har brug for til at kontrollere dine symptomer.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Hypereosinofilt syndrom (HES) er en tilstand, hvor der er et stort antal *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet. Disse celler kan beskadige organerne i kroppen, især hjertet, lungerne, nerverne og huden.

Nucala medvirker til at mindske dine symptomer og forebygge opblussen af lidelsen. Hvis du tager lægemidler, der ofte omtales som *orale kortikosteroider*, kan Nucala også medvirke til at nedsætte den daglige dosis, som du behøver for at holde dine HES-symptomer og opblussen af lidelsen under kontrol.

2. Det skal du vide, før du får Nucala

Du må ikke få Nucala

- hvis du er **allergisk** over for mepolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nucala (angivet i punkt 6).

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du mener, at dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du får Nucala.

Forværring af astma

Nogle personer får astmarelaterede bivirkninger eller deres astma bliver værre under behandlingen med Nucala.

➔ **Fortæl lægen eller sygeplejersken**, hvis din astma ikke kommer under kontrol, eller hvis den bliver værre, efter at du er startet behandlingen med Nucala.

Allergiske reaktioner og reaktioner på injektionsstedet

Lægemidler af denne type (*monoklonale antistoffer*) kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner, når de injiceres i kroppen (se punkt 4 'Bivirkninger').

Hvis du nogensinde har haft en lignende reaktion på en injektion eller et lægemiddel:

➔ **Fortæl det til lægen, før du får Nucala.**

Parasitinfektioner

Nucala kan nedsætte din modstandskraft mod infektioner forårsaget af parasitter. Hvis du allerede har en parasitinfektion, skal den behandles, før du starter behandling med Nucala. Hvis du bor i et område, hvor disse infektioner er almindelige, eller hvis du skal rejse til et sådant område:

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig.

Børn og unge

Svær eosinofil astma

Den fyldte pen er ikke beregnet til **børn under 12 år** til behandling af svær eosinofil astma.

For børn i alderen 6-11 år skal du kontakte din læge, der vil ordinere den anbefalede dosis Nucala, som skal gives af en sygeplejerske eller læge.

CRSwNP

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn eller unge under 18 år** til behandling af CRSwNP.

EGPA

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn under 6 år** til behandling af EGPA.

HES

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn eller unge under 18 år** til behandling af HES.

Brug af anden medicin sammen med Nucala

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Andre lægemidler mod astma, CRSwNP, EGPA eller HES

- ✗ **Stop ikke pludseligt med at tage** dine nuværende lægemidler mod din astma, CRSwNP, EGPA eller HES efter du er startet med Nucala. Disse lægemidler (især dem, der kaldes *orale kortikosteroider*) skal nedtrappes gradvist under direkte overvågning af lægen og afhængigt af, hvordan Nucala virker på dig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, **skal du spørge din læge til råds**, før du får dette lægemiddel.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Nucala går over i mælken hos mennesker. **Hvis du ammer, må du ikke få Nucala**, medmindre du har aftalt det med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at bivirkningerne ved Nucala vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Nucala indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan bliver du behandlet med Nucala

Nucala gives som en injektion lige under huden (*subkutan injektion*).

Din læge eller sygeplejerske vil afgøre, om du eller din plejeperson kan injicere Nucala. Hvis det er hensigtsmæssigt, vil de give dig eller din plejeperson træning i den korrekte måde at bruge Nucala på.

Nucala skal til børn i alderen 6 til 11 år gives af en læge, sygeplejerske eller trænet plejeperson.

Svær eosinofil astma

Den anbefalede dosis til voksne og unge på 12 år og derover er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

CRSwNP

Den anbefalede dosis til voksne er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

EGPA

Den anbefalede dosis til voksne og unge over 12 år er 300 mg. Du vil få tre indsprøjtninger hver 4. uge.

Børn fra 6 til 11 år

Børn, der vejer 40 kg eller mere:

Den anbefalede dosis er 200 mg. Du vil få to indsprøjtninger hver 4. uge.

Børn, der vejer mindre end 40 kg:

Den anbefalede dosis er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

Der skal være en afstand mellem injektionsstederne på mindst 5 cm.

HES

Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg. Du vil få tre indsprøjtninger hver 4. uge.

Der skal være en afstand mellem injektionsstederne på mindst 5 cm.

Instruktioner i brug af den fyldte pen findes på den anden side af denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget Nucala

Hvis du tror, at du har injiceret for meget Nucala, **skal du kontakte din læge**.

Hvis du har glemt at få en dosis Nucala

Du eller din plejeperson skal injicere den næste dosis Nucala, så snart du kommer i tanke om det. Hvis du ikke bemærker, at du har glemt en dosis, inden det er tid til din næste dosis, skal du blot injicere den næste dosis som planlagt. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre.

Hvis du holder op med at bruge Nucala

Stop ikke med at få injektioner med Nucala, medmindre lægen råder dig til det. Hvis behandlingen med Nucala afbrydes midlertidigt eller stoppes helt, kan dine symptomer og anfald komme igen.

Hvis dine symptomer forværres, mens du er i behandling med Nucala:

→ Ring til lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der forårsages af Nucala, er normalt lette til moderate, men kan i nogle tilfælde være alvorlige.

Allergiske reaktioner

Nogle personer kan få allergiske eller allergilignende reaktioner. Disse reaktioner kan være almindelige (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**). De opstår normalt inden for minutter til timer efter injektionen, men nogle gange kan symptomerne starte op til flere dage efter injektionen.

Symptomerne kan omfatte:

- trykken for brystet, hoste, vejrtrækningsbesvær
- besvimelse, svimmelhed, omtågethed (på grund af fald i blodtrykket)
- hævelse af øjenlåg, ansigt, læber, tunge eller mund
- nældefeber
- udslæt.

➔ **Søg straks lægehjælp**, hvis du tror, at du (eller dit barn) har en allergisk reaktion.

Hvis du nogensinde har haft en lignende reaktion på en injektion eller et lægemiddel:

➔ **Fortæl det til lægen**, før du (eller dit barn) får Nucala.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige:

kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- hovedpine.

Almindelige:

kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- infektion i brystet med symptomer som hoste og feber
- urinvejsinfektion (blod i urinen, smertefuld og hyppig vandladning, feber, lændesmerter)
- smerter eller ubehag i den øvre del af maven
- feber
- eksem (kløende røde pletter på huden)
- reaktioner på injektionsstedet (smerter, rødme, hævelse, kløe, brændende fornemmelse i huden i området, hvor injektionen blev givet)
- rygsmerter
- artralgi (ledsmerter)
- ondt i halsen (svælgkatar)
- tilstoppet næse.

Ikke almindelige:

kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- herpes zoster (helvedesild)

Sjældne:

kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer:

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi).

➔ **Fortæl det omgående til lægen eller en sygeplejerske**, hvis du får nogen af disse symptomer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Nucala efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Nucala fyldt pen kan tages ud af køleskabet og opbevares i den uåbnede karton i op til 7 dage ved stuetemperatur (op til 30 °C), beskyttet mod lys. Kassér medicinen, hvis den har været uden for køleskabet i mere end 7 dage.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nucala indeholder:

Aktivt stof: mepolizumab.

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 100 mg mepolizumab.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, dinatriumphosphatheptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Nucala fås som en 1 ml klar til opaliserende, farveløs til lysegul til lysebrun opløsning i en fyldt pen til engangsbrug.

Nucala fås i en pakning med 1 fyldt pen eller i en multipakning med 3 x 1 fyldt pen eller 9 x 1 fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

"Берлин-Хеми/А. Менарини
България" ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950

Luxembourg/Luxemburg

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

bcsafia@berlin-chemie.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Trin-for-trin instruktioner i brug af den fyldte pen

Indgives én gang hver fjerde uge.

Følg disse instruktioner i, hvordan du skal bruge den fyldte pen. Hvis disse instruktioner ikke følges, kan den fyldte pens korrekte funktion påvirkes. Du vil også modtage træning i, hvordan du skal bruge den fyldte pen. Nucala fyldt pen er **kun til brug under huden** (subkutan).

Sådan opbevares Nucala

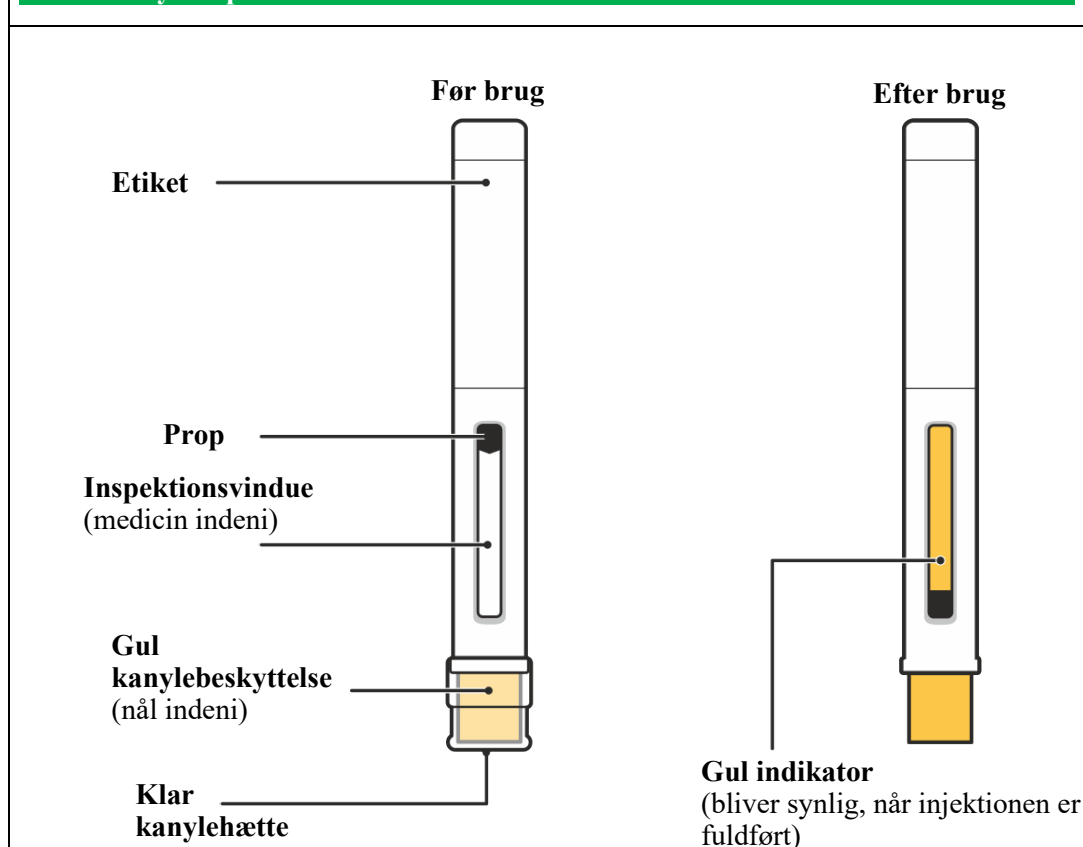
- Opbevares på køl før brug.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar den fyldte pen i kartonen for at beskytte mod lys.
- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Den fyldte pen kan om nødvendigt opbevares i op til 7 dage ved stuetemperatur, op til 30 °C, når den opbevares i den originale karton. Sikkerhed; kassér medicinen, hvis den har været uden for køleskabet i mere end 7 dage.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Før du bruger Nucala

Den fyldte pen må kun anvendes én gang og derefter kasseres.

- **Du må ikke** dele din Nucala fyldte pen med en anden person.
- **Du må ikke** ryste pennen.
- **Du må ikke** bruge pennen, hvis den er blevet tabt på en hård flade.
- **Du må ikke** bruge pennen, hvis den ser ud til at være beskadiget.
- **Du må ikke** fjerne kanylehætten før lige inden din injektion.

Kend din fyldte pen



Klargør

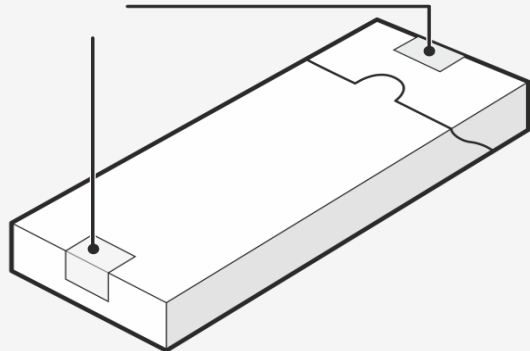
1. Klargør det, du skal bruge

Find en egnet, veloplyst og ren overflade. Sørg for at du har følgende inden for rækkevidde:

- Nucala fyldt pen
- Alkoholserviet (ikke inkluderet)
- Et stykke vat eller gaze (ikke inkluderet)

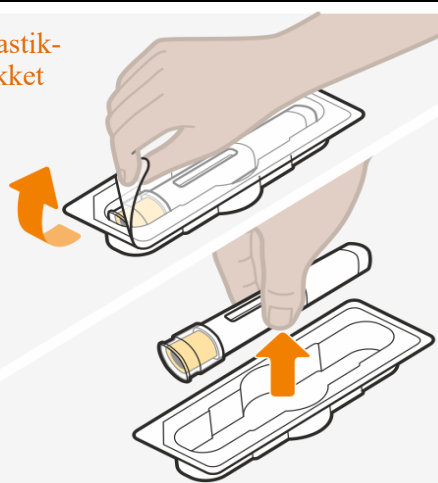
2. Tag din fyldte pen ud

Sikkerhedsforsegling



Kontrollér, at **sikkerhedsforseglingen** ikke er brudt

Fjern plastikovertrækket



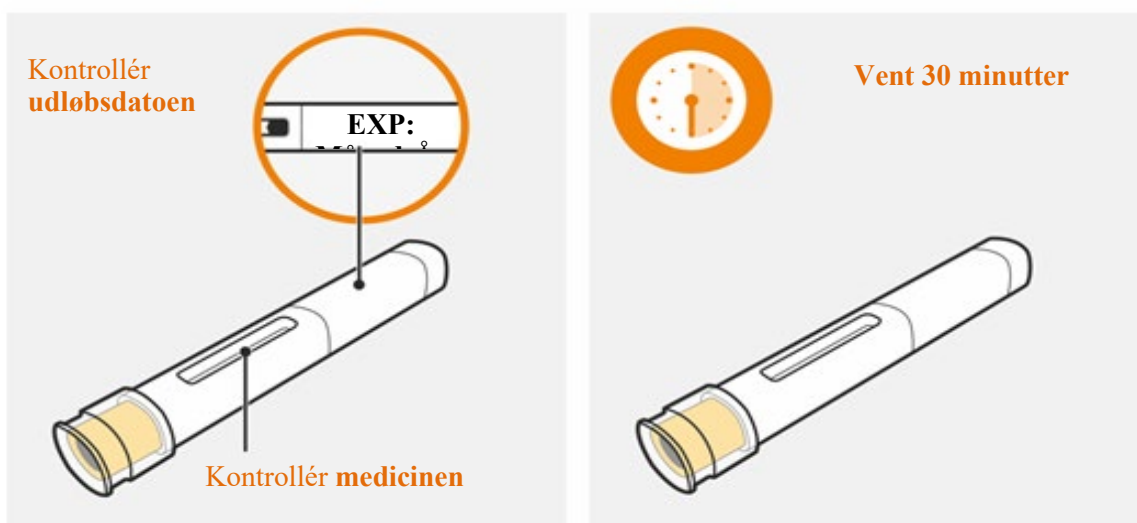
Tag pennen ud af bakken

- Tag kartonen ud af køleskabet. Kontrollér, at sikkerhedsforseglingen ikke er brudt.
- Fjern bakken fra kartonen.
- Fjern plastikovertrækket fra bakken.
- Hold på midten af pennen og tag den forsigtigt ud af bakken.
- Placér pennen på en ren, flad overflade, ved stuetemperatur, beskyttet mod direkte sollys og utilgængeligt for børn.

Du må ikke bruge pennen, hvis sikkerhedsforseglingen på kartonen er brudt.

Du må ikke fjerne kanylehætten endnu.

3. Inspicér og vent 30 minutter før brug



- Kontrollér udløbsdatoen på pennens etiket.
- Kig i inspektionsvinduet for at kontrollere, at væsken er klar (fri for sløring eller partikler) og farveløs til lysegul til lysebrun.
- Det er normalt at se en eller flere luftbobler.
- Vent 30 minutter (og ikke mere end 8 timer) inden brug.

Du må ikke bruge pennen, hvis udløbsdatoen er overskredet.

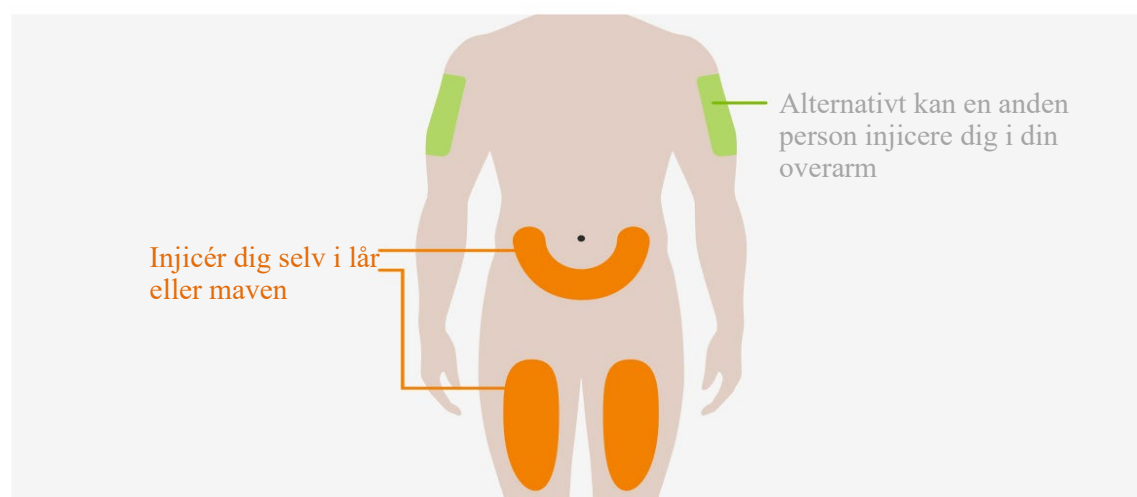
Du må ikke opvarme pennen i mikrobølgeovn, varmt vand eller direkte sollys.

Du må ikke injicere, hvis opløsningen ser uklar eller misfarvet ud, eller indeholder partikler.

Du må ikke bruge pennen, hvis den har været uden for kartonen i mere end 8 timer.

Du må ikke fjerne kanylehætten endnu.

4. Vælg dit injektionssted

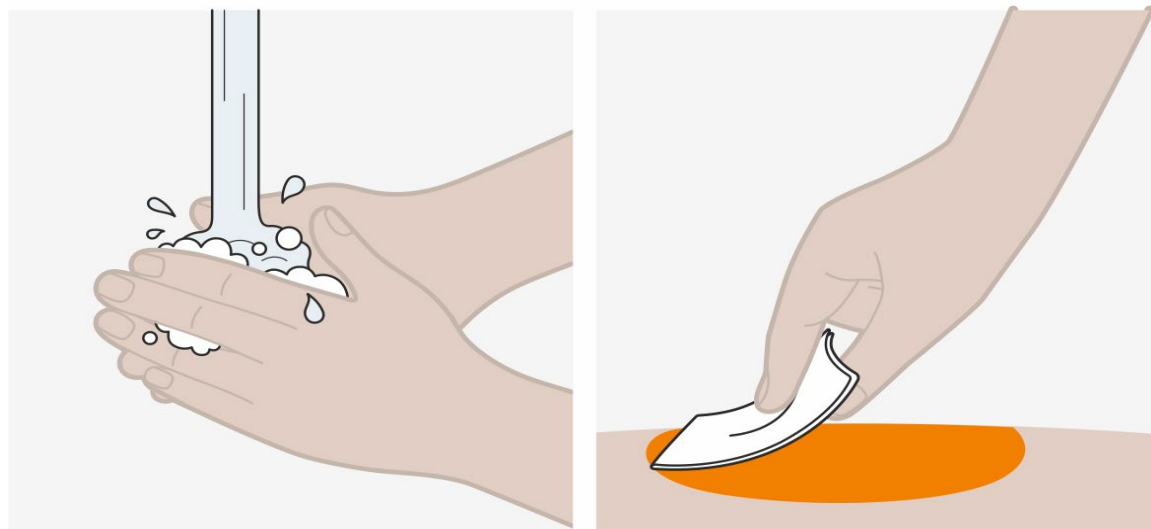


- Du kan injicere Nucala i dine lår eller maven.
- Hvis en anden giver dig injektionen, kan de også bruge din overarm.
- Hvis du skal have mere end én injektion for at få hele din dosis, så skal du sørge for, at der er mindst 5 cm mellem hvert injektionssted.

Du må ikke injicere, hvor din hud er skadet, øm, rød eller hård.

Du må ikke injicere inden for 5 cm af navlen.

5. Rengør dit injektionssted



- Vask dine hænder med sæbe og vand.
- Rengør dit injektionssted ved at rense din hud med en alkoholserviet og lade huden lufttørre.

Du må ikke røre dit injektionssted igen, før du er færdig med din injektion.

Injicér

6. Fjern den klare kanylehætte

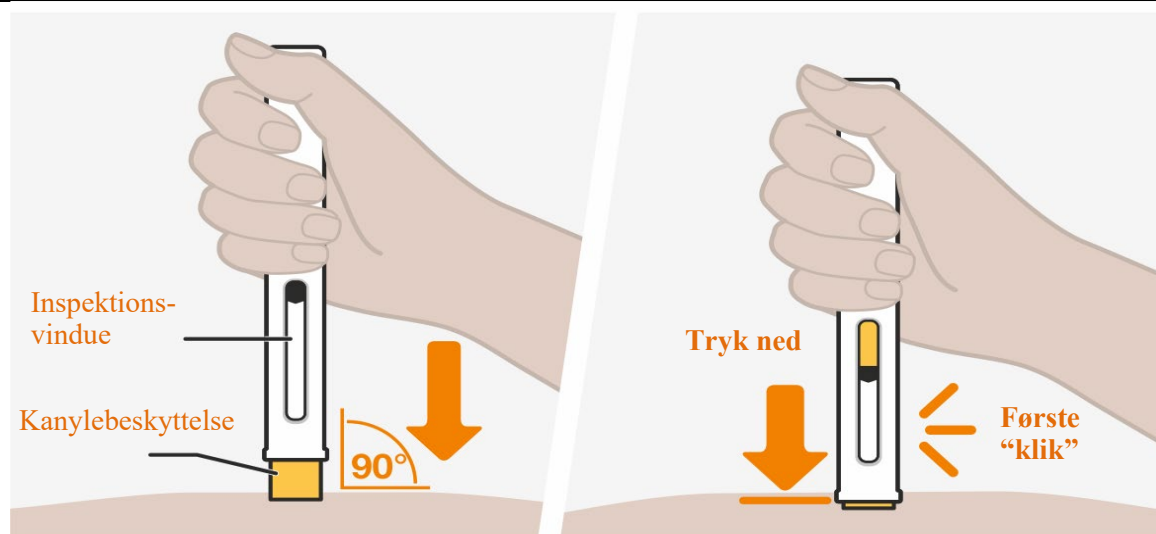


- Fjern den klare kanylehætte fra pennen ved at trække den fast og lige af.
- Vær ikke bekymret, hvis du ser en dråbe væske ved kanylens spids. Dette er normalt.
- Injicér lige efter fjernelse af kanylehætten, og **altid** inden for 5 minutter.

Du må ikke røre den gule kanylebeskyttelse med dine fingre. Dette kan aktivere pennen for tidligt og kan medføre kanyleskader.

Efter fjernelse **må du ikke** sætte kanylehætten tilbage på pennen, da det ved et uheld kan starte injektionen.

7. Start din injektion

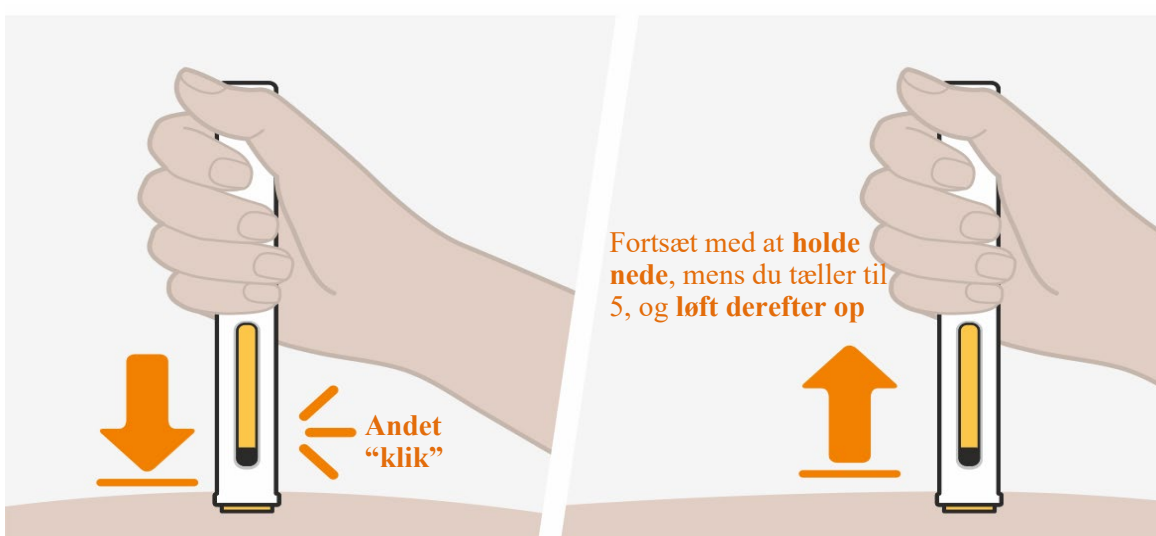


- Hold pennen med inspektionsvinduet vendt mod dig, så du kan se det, og med den gule kanylebeskyttelse vendt nedad.
- Placér pennen lige på dit injektionssted med den gule kanylebeskyttelse fladt mod hudens overflade, som vist.
- For at starte din injektion skal du trykke pennen helt ned og holde den nede mod din hud. Den gule kanylebeskyttelse vil glide op i pennen.
- Du bør høre det første ”klik”, som fortæller dig, at injektionen er startet.
- Den gule indikator vil bevæge sig ned gennem inspektionsvinduet, mens du får din dosis.

Du må ikke løfte pennen fra din hud på dette tidspunkt, da det kan medføre, at du ikke får din fulde dosis medicin. Din injektion kan tage op til 15 sekunder at fuldføre.

Du må ikke bruge pennen, hvis den gule kanylebeskyttelse ikke glider op som beskrevet. Bortskaf den (se Trin 9), og start igen med en ny pen.

8. Hold pennen på plads for at fuldføre injektionen



- Fortsæt med at holde pennen nede, indtil du hører det andet ”klik”, og proppen og den gule indikator er stoppet med at bevæge sig og fylder inspektionsvinduet.

- Fortsæt med at holde pennen på plads, mens du tæller til 5. Løft derefter pennen væk fra din hud.
- Hvis du **ikke** hører det andet ”klik”:
 - Kontrollér, at inspektionsvinduet er fyldt af den gule indikator.
 - Hvis du ikke er sikker, skal du holde pennen nede i yderligere 15 sekunder for at sikre, at injektionen er fuldført.

Du må ikke løfte pennen, før du er sikker på, at du har fuldført injektionen.

- Du vil muligvis bemærke en lille dråbe blod ved injektionsstedet. Dette er normalt. Tryk om nødvendigt et stykke vat eller gaze på området i lidt tid.

Du må ikke gnide på dit injektionssted.

Bortskaf

9. Bortskaf den brugte pen

- Bortskaf den brugte pen og kanylehætte i henhold til lokale retningslinjer. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis nødvendigt.
- **Opbevar dine brugte penne og kanylehætter utilgængeligt for børn.**

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nucala 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte mepolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Nucala
3. Sådan bliver du behandlet med Nucala
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Trin-for-trin instruktioner i brug

1. Virkning og anvendelse

Nucala indeholder det aktive stof **mepolizumab**, som er et *monoklonalt antistof*, en slags protein designet til at genkende en bestemt substans i kroppen. Nucala anvendes til behandling af **svær astma** og **EGPA** (eosinofil granulomatose med polyangiitis) hos voksne, unge og børn fra 6 år. Det anvendes også til behandling af **CRSwNP** (kronisk rhinosinusitis med næsepolypper) og **HES** (hypereosinofilt syndrom) hos voksne.

Mepolizumab, det aktive stof i Nucala, blokerer et protein, der kaldes *interleukin-5*. Ved at blokere for aktiviteten af dette protein begrænser Nucala dannelsen af eosinofile celler fra knoglemarven og nedsætter antallet af eosinofile celler i blodbanen og lungerne.

Svær eosinofil astma

Nogle personer med svær astma har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og lungerne. Denne tilstand kaldes *eosinofil astma*, og det er den type astma, som Nucala kan behandle.

Nucala kan nedsætte antallet af dine astmaanfald, hvis du eller dit barn allerede bruger lægemidler mod astma, for eksempel højdosis-inhalatorer, men hvor disse lægemidler ikke holder din astma under kontrol. Hvis du tager lægemidler, der kaldes *orale kortikosteroider*, kan Nucala også hjælpe med at nedsætte den daglige dosis, som du behøver for at holde din astma under kontrol.

Kronisk rhinosinusitis med næsepolypper (CRSwNP)

CRSwNP er en tilstand, hvor man har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og vævet, der beklæder næsen og bihulerne. Dette kan forårsage symptomer, såsom tilstoppet næse eller tab af lugtesansen, og at der dannes bløde geléagtige vækster (kaldet næsepolypper) inde i næsen.

Nucala nedsætter antallet af eosinofile celler i blodet og kan mindske størrelsen af dine polypper, lindre tilstopningen af næsen og medvirke til, at du kan undgå operation for næsepolypper. Nucala kan også medvirke til at nedsætte behovet for *orale kortikosteroider* for at kontrollere dine symptomer.

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

EGPA er en tilstand, hvor man har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og vævet, og også har en form for *vaskulitis*. Det betyder, at der er en betændelsestilstand i blodårerne. Denne tilstand påvirker i de fleste tilfælde lungerne og bihulerne, men det påvirker også ofte andre organer, såsom huden, hjertet og nyrerne.

Nucala kan kontrollere og forsinke en opblussen af disse EGPA-symptomer. Dette lægemiddel kan også medvirke til at nedsætte den daglige dosis af *orale kortikosteroider*, som du har brug for til at kontrollere dine symptomer.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Hypereosinofilt syndrom (HES) er en tilstand, hvor der er et stort antal *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet. Disse celler kan beskadige organerne i kroppen, især hjertet, lungerne, nerverne og huden.

Nucala medvirker til at mindske dine symptomer og forebygge opblussen af lidelsen. Hvis du tager lægemidler, der ofte omtales som *orale kortikosteroider*, kan Nucala også medvirke til at nedsætte den daglige dosis, som du behøver for at holde dine HES-symptomer og opblussen af lidelsen under kontrol.

2. Det skal du vide, før du får Nucala

Du må ikke få Nucala

- hvis du er **allergisk** over for mepolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nucala (angivet i punkt 6).

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du mener, at dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du får Nucala.

Forværring af astma

Nogle personer får astmarelaterede bivirkninger eller deres astma bliver værre under behandlingen med Nucala.

➔ **Fortæl lægen eller sygeplejersken**, hvis din astma ikke kommer under kontrol, eller hvis den bliver værre, efter at du er startet behandlingen med Nucala.

Allergiske reaktioner og reaktioner på injektionsstedet

Lægemidler af denne type (*monoklonale antistoffer*) kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner, når de injiceres i kroppen (se punkt 4 'Bivirkninger').

Hvis du nogensinde har haft en lignende reaktion på en injektion eller et lægemiddel:

➔ **Fortæl det til lægen, før du får Nucala.**

Parasitinfektioner

Nucala kan nedsætte din modstandskraft mod infektioner forårsaget af parasitter. Hvis du allerede har en parasitinfektion, skal den behandles, før du starter behandling med Nucala. Hvis du bor i et område, hvor disse infektioner er almindelige, eller hvis du skal rejse til et sådant område:

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig.

Børn og unge

Svær eosinofil astma

Den fyldte sprøjte er ikke beregnet til **børn under 12 år** til behandling af svær eosinofil astma.

For børn i alderen 6-11 år skal du kontakte din læge, der vil ordinere den anbefalede dosis Nucala, som skal gives af en sygeplejerske eller læge.

CRSwNP

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn eller unge under 18 år** til behandling af CRSwNP.

EGPA

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn under 6 år** til behandling af EGPA.

HES

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn eller unge under 18 år** til behandling af HES.

Brug af anden medicin sammen med Nucala

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Andre lægemidler mod astma, CRSwNP, EGPA eller HES

- ✗ **Stop ikke pludseligt med at tage** dine nuværende lægemidler mod din astma eller CRSwNP, EGPA eller HES efter du er startet med Nucala. Disse lægemidler (især dem, der kaldes *orale kortikosteroider*) skal nedtrappes gradvist under direkte overvågning af lægen og afhængigt af, hvordan Nucala virker på dig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, **skal du spørge din læge til råds**, før du får dette lægemiddel.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Nucala går over i mælken hos mennesker. **Hvis du ammer, må du ikke få Nucala**, medmindre du har aftalt det med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at bivirkningerne ved Nucala vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Nucala indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan bliver du behandlet med Nucala

Nucala gives som en injektion lige under huden (*subkutan injektion*).

Din læge eller sygeplejerske vil afgøre, om du eller din plejeperson kan injicere Nucala. Hvis det er hensigtsmæssigt, vil de give dig eller din plejeperson træning i den korrekte måde at bruge Nucala på.

Nucala skal til børn i alderen 6 til 11 år gives af en læge, sygeplejerske eller trænet plejeperson.

Svær eosinofil astma

Den anbefalede dosis til voksne og unge på 12 år og derover er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

CRSwNP

Den anbefalede dosis til voksne er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

EGPA

Den anbefalede dosis til voksne og unge over 12 år er 300 mg. Du vil få tre indsprøjtninger hver 4. uge.

Børn fra 6 til 11 år

Børn, der vejer 40 kg eller mere:

Den anbefalede dosis er 200 mg. Du vil få to indsprøjtninger hver 4. uge.

Børn, der vejer mindre end 40 kg:

Den anbefalede dosis er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

Der skal være en afstand mellem injektionsstederne på mindst 5 cm.

HES

Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg. Du vil få tre indsprøjtninger hver 4. uge.

Der skal være en afstand mellem injektionsstederne på mindst 5 cm.

Instruktioner i brug af den fyldte sprøjte findes på den anden side af denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget Nucala

Hvis du tror, at du har injiceret for meget Nucala, skal du kontakte din læge.

Hvis du har glemt at få en dosis Nucala

Du eller din plejeperson skal injicere den næste dosis Nucala, så snart du kommer i tanke om det. Hvis du ikke bemærker, at du har glemt en dosis, inden det er tid til din næste dosis, skal du blot injicere den næste dosis som planlagt. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre.

Hvis du holder op med at bruge Nucala

Stop ikke med at få injektioner med Nucala, medmindre lægen råder dig til det. Hvis behandlingen med Nucala afbrydes midlertidigt eller stoppes helt, kan dine symptomer og anfald komme igen.

Hvis dine symptomer forværres, mens du er i behandling med Nucala, så

→ Ring til lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der forårsages af Nucala, er normalt lette til moderate, men kan i nogle tilfælde være alvorlige.

Allergiske reaktioner

Nogle personer kan få allergiske eller allergilignende reaktioner. Disse reaktioner kan være almindelige (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**). De opstår normalt inden for minutter til timer efter injektionen, men nogle gange kan symptomerne starte op til flere dage efter injektionen.

Symptomerne kan omfatte:

- trykken for brystet, hoste, vejrtrækningsbesvær
- besvimelse, svimmelhed, omtågethed (på grund af fald i blodtrykket)
- hævelse af øjenlåg, ansigt, læber, tunge eller mund
- nældefeber
- udslæt.

➔ **Søg straks lægehjælp**, hvis du tror, at du (eller dit barn) har en allergisk reaktion.

Hvis du nogensinde har haft en lignende reaktion på en injektion eller et lægemiddel:

➔ **Fortæl det til lægen**, før du (eller dit barn) får Nucala.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige:

kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- hovedpine.

Almindelige:

kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- infektion i brystet med symptomer som hoste og feber
- urinvejsinfektion (blod i urinen, smertefuld og hyppig vandladning, feber, lændesmerter)
- smerter eller ubehag i den øvre del af maven
- feber
- eksem (kløende røde pletter på huden)
- reaktioner på injektionsstedet (smerter, rødme, hævelse, kløe, brændende fornemmelse i huden i området, hvor injektionen blev givet)
- rygsmerter
- artralgi (ledsmerter)
- ondt i halsen (svælgkatar)
- tilstoppet næse.

Ikke almindelige:

kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- herpes zoster (helvedesild)

Sjældne:

kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- alvorlige allergiske reaktioner (*anafylaksi*).

➔ **Fortæl det omgående til lægen eller en sygeplejerske**, hvis du får nogen af disse symptomer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Nucala efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Nucala fyldt sprøjte kan tages ud af køleskabet og opbevares i den uåbnede karton i op til 7 dage ved stuetemperatur (op til 30 °C), beskyttet mod lys. Kassér medicinen, hvis den har været uden for køleskabet i mere end 7 dage.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nucala indeholder:

Aktivt stof: mepolizumab.

Hver 1 ml fyldt sprøjte indeholder 100 mg mepolizumab.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, dinatriumphosphat heptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Nucala fås som en 1 ml klar til opaliserende, farveløs til lysegul til lysebrun opløsning i en fyldt sprøjte til engangsbrug.

Nucala fås i en pakning med 1 fyldt sprøjte eller i en multipakning med 3 x 1 fyldt sprøjte eller 9 x 1 fyldt sprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: +371 67103210

lv@berlin-chemie.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Trin-for-trin instruktioner i brug af den 100 mg fyldte sprøjte

Indgives én gang hver fjerde uge.

Følg disse instruktioner i, hvordan du skal bruge den fyldte sprøjte. Hvis disse instruktioner ikke følges, kan den fyldte sprøjtes korrekte funktion påvirkes. Du vil også modtage træning i, hvordan du skal bruge den fyldte sprøjte. Nucala fyldt sprøjte er **kun til brug under huden** (subkutan).

Sådan opbevares Nucala

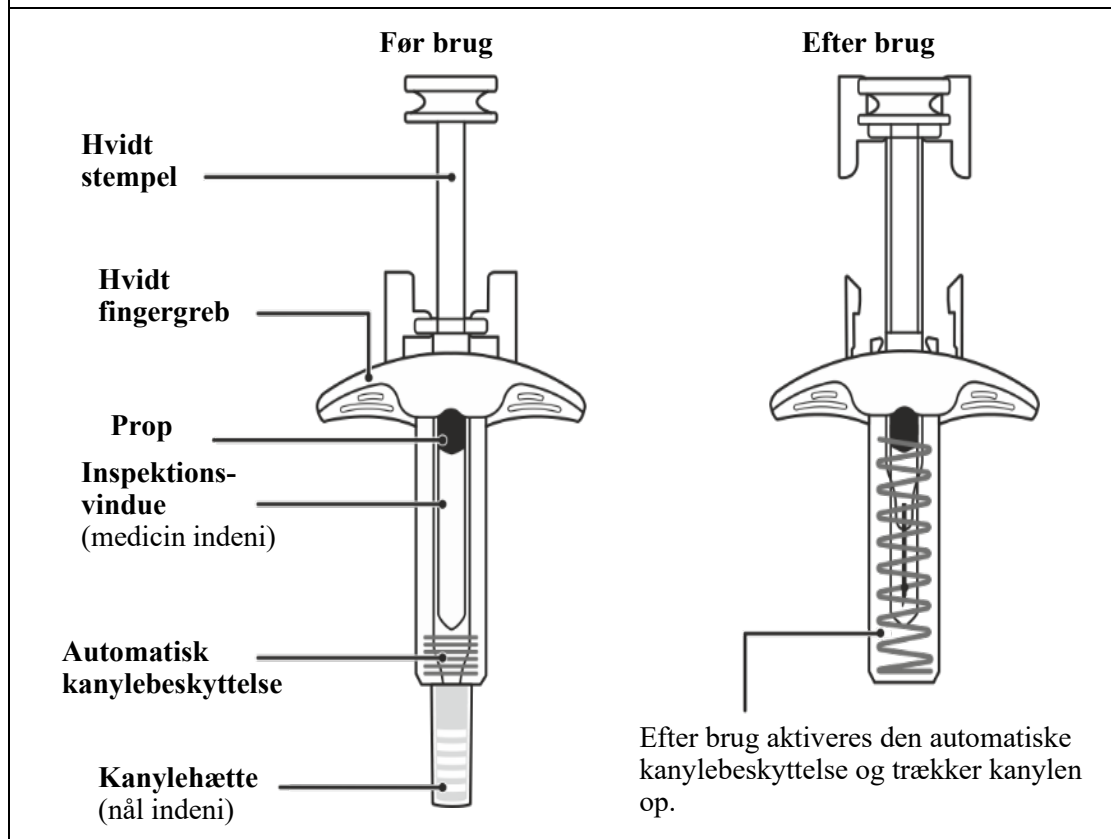
- Opbevares på køl før brug.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar den fyldte sprøjte i kartonen for at beskytte mod lys.
- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Den fyldte sprøjte kan om nødvendigt opbevares i op til 7 dage ved stuetemperatur, op til 30 °C, når den opbevares i den originale karton. Sikkerhed; kassér medicinen, hvis den har været uden for køleskabet i mere end 7 dage.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Før du bruger Nucala

Den fyldte sprøjte må kun bruges én gang og derefter kasseres.

- **Du må ikke** dele din Nucala fyldte sprøjte med en anden person.
- **Du må ikke** ryste sprøjten.
- **Du må ikke** bruge sprøjten, hvis den er blevet tabt på en hård flade.
- **Du må ikke** bruge sprøjten, hvis den ser ud til at være beskadiget.
- **Du må ikke** fjerne kanylehætten før lige inden din injektion.

Kend din fyldte sprøjte



Klargør

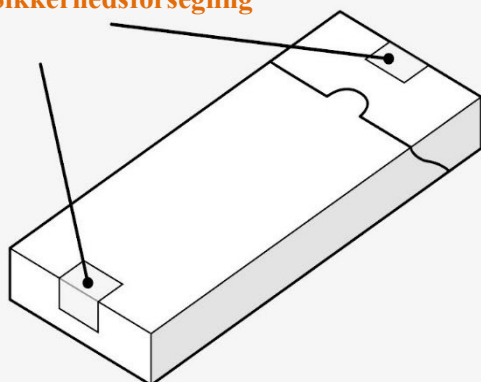
1. Klargør det, du skal bruge

Find en egnet, veloplyst og ren overflade. Sørg for at du har følgende inden for rækkevidde:

- Nucala fyldt sprøjte
- Alkoholserviet (ikke inkluderet)
- Et stykke vat eller gaze (ikke inkluderet)

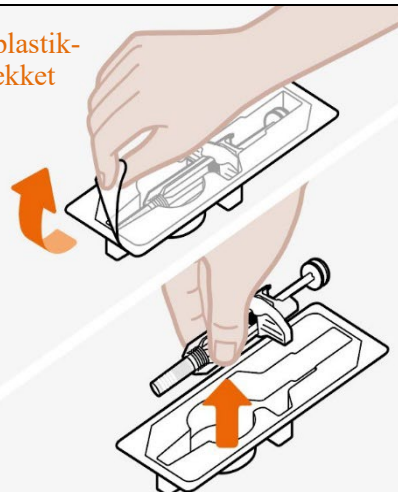
2. Tag din fyldte sprøjte ud

Sikkerhedsforsegling



Kontrollér, at
sikkerhedsforseglingen ikke er
brudt

**Fjern plastik-
overtrækket**



Tag sprøjten ud af bakken

- Tag kartonen ud af køleskabet. Kontrollér, at sikkerhedsforseglingen ikke er brudt.
- Fjern bakken fra kartonen.
- Fjern plastikovertrækket fra bakken.
- Hold på midten af sprøjten og tag den forsigtigt ud af bakken.
- Placér sprøjten på en ren, flad overflade, ved stuetemperatur, beskyttet mod direkte sollys og utilgængeligt for børn.

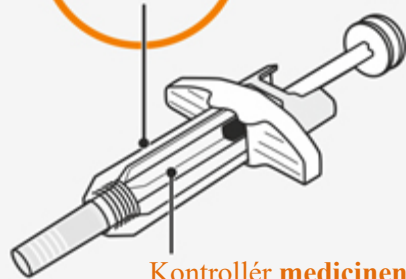
Du må ikke bruge sprøjten, hvis sikkerhedsforseglingen på kartonen er brudt.

Du må ikke fjerne kanylehætten endnu.

3. Inspicér og vent 30 minutter før brug

EXP: Måned-År

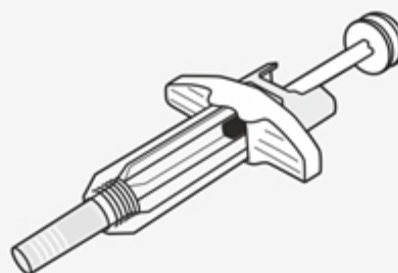
Kontrollér
udløbsdatoen



Kontrollér **medicinen**



Vent 30 minutter



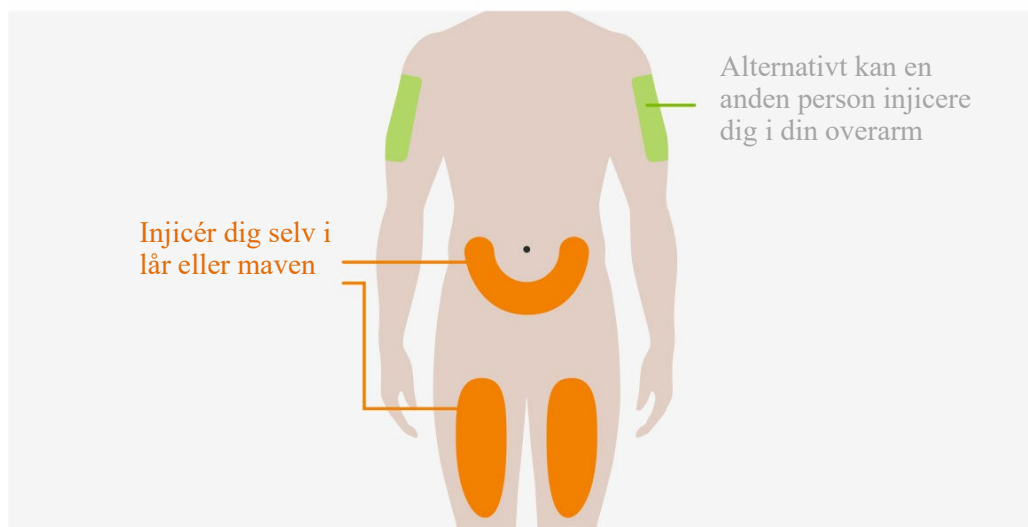
- Kontrollér udløbsdatoen på sprøjtes etiket.
- Kig i inspektionsvinduet for at kontrollere, at væsken er klar (fri for sløring eller partikler) og farveløs til lysegul til lysebrun.
- Det er normalt at se en eller flere luftbobler.
- Vent 30 minutter (og ikke mere end 8 timer) inden brug.

Du må ikke bruge sprøjten, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Du må ikke opvarme sprøjten i mikrobølgeovn, varmt vand eller direkte sollys.

Du må ikke injicere, hvis opløsningen ser uklar eller misfarvet ud, eller indeholder partikler.
Du må ikke bruge sprøjten, hvis den har været uden for kartonen i mere end 8 timer.
Du må ikke fjerne kanylehætten endnu.

4. Vælg dit injektionssted

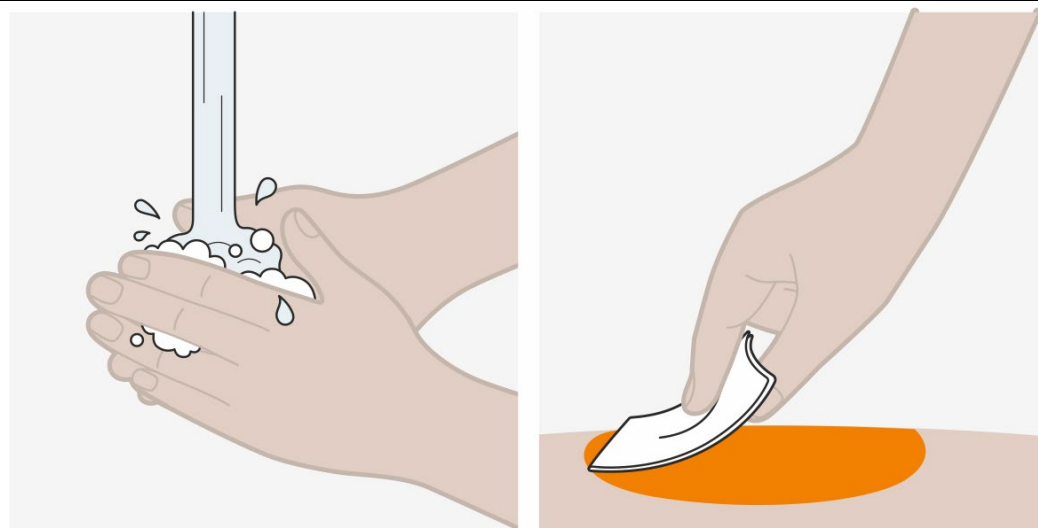


- Du kan injicere Nucala i dine lår eller maven.
- Hvis en anden giver dig injektionen, kan de også bruge din overarm.
- Hvis du skal have mere end én injektion for at få hele din dosis, så skal du sørge for, at der er mindst 5 cm mellem hvert injektionssted.

Du må ikke injicere, hvor din hud er skadet, øm, rød eller hård.

Du må ikke injicere inden for 5 cm af navlen.

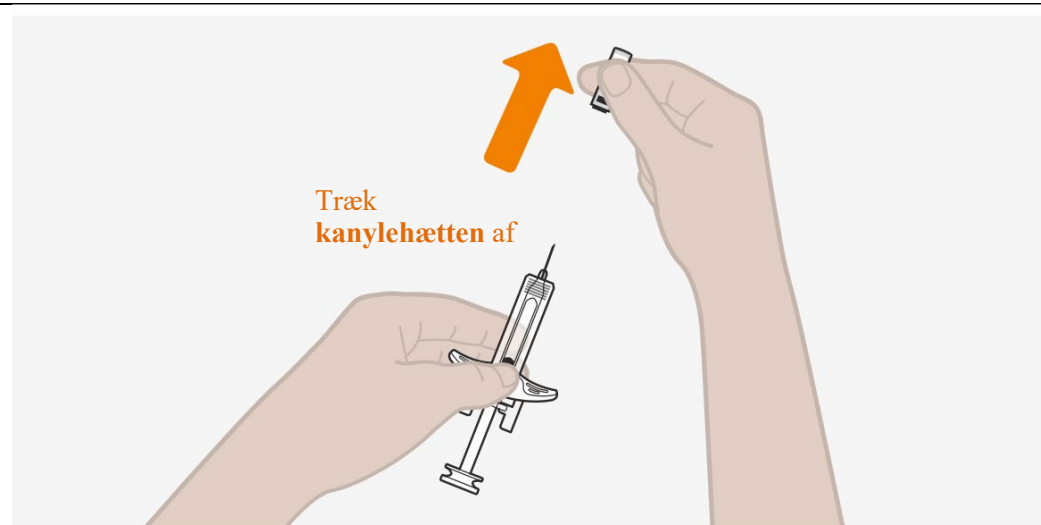
5. Rengør dit injektionssted



- Vask dine hænder med sæbe og vand.
- Rengør dit injektionssted ved at rense din hud med en alkoholserviet og lade huden lufttørre.

Du må ikke røre dit injektionssted igen, før du er færdig med din injektion.

6. Fjern kanylehætten



- Fjern kanylehætten fra sprøjten ved at trække den fast og lige af, idet du strækker din hånd væk fra kanylespiden (som vist). Det kan være nødvendigt at trække ret fast for at fjerne kanylehætten.
- **Vær ikke** bekymret, hvis du ser en dråbe væske ved kanylens spids. Dette er normalt.
- Injicér lige efter fjernelse af kanylehætten, og **altid** inden for 5 minutter.

Du må ikke lade kanylen røre nogen overflade.

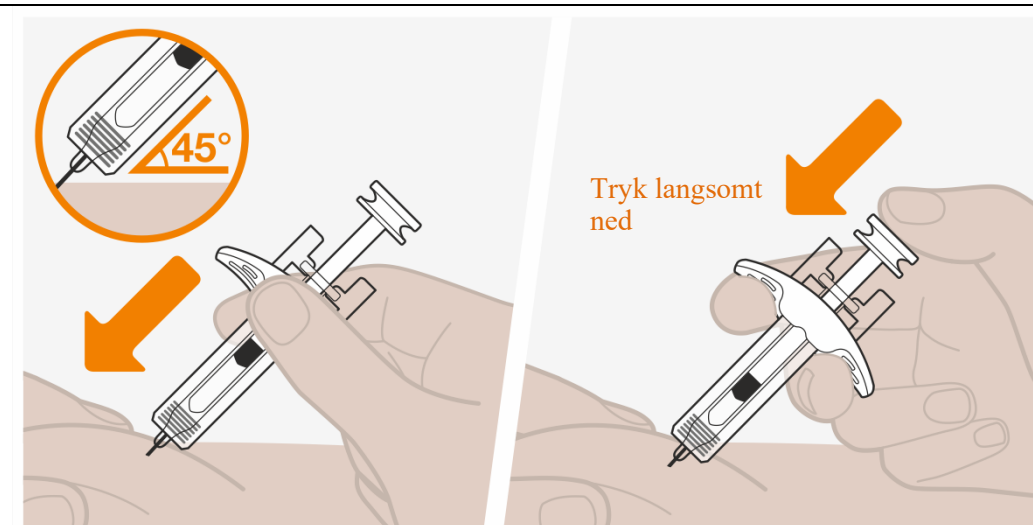
Du må ikke røre stemplet på dette tidspunkt, da du ved et uheld kan skubbe væske ud og ikke modtage din fulde dosis.

Du må ikke røre stemplet på dette tidspunkt, da du ved et uheld kan skubbe væske ud og ikke modtage din fulde dosis.

Du må ikke udstøde nogen luftbobler fra sprøjten.

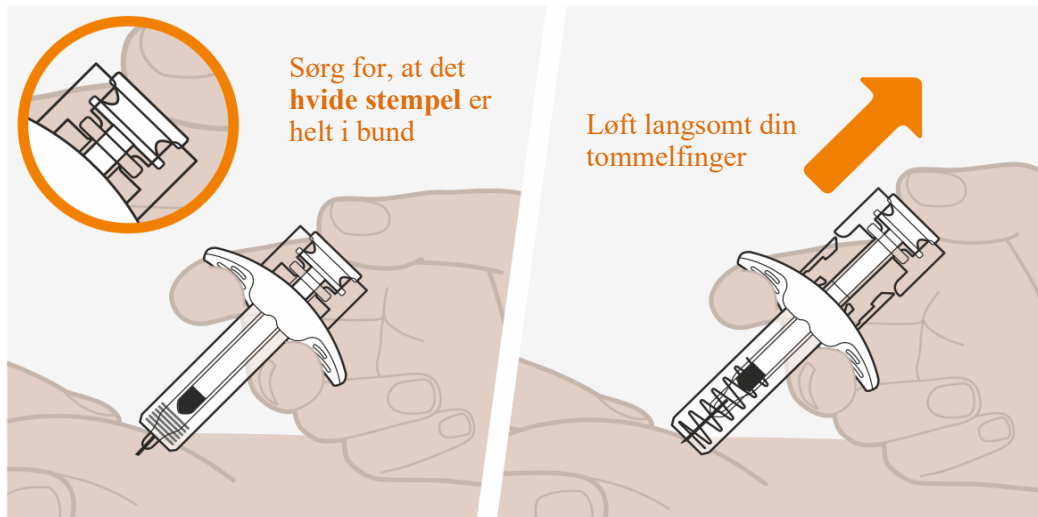
Du må ikke sætte kanylehætten tilbage på sprøjten. Dette kan medføre kanyleskader.

7. Start din injektion



- Brug din frie hånd til at klemme huden omkring dit injektionssted. Hold huden klemt gennem din injektion.
- Indsæt hele kanylen i den klemte hud i en vinkel på 45°, som vist.
- Flyt din tommelfinger til stemplet og placér dine fingre på det hvide fingergreb, som vist.
- Tryk langsomt ned på stemplet for at injicere din fulde dosis.

8. Fuldfør din injektion



- Sørg for, at stemplet trykkes helt ned, indtil proppen når bunden af sprøjten, og hele opløsningen er injiceret.
- Løft langsomt din tommelfinger op. Dette vil lade stemplet komme op og kanylen trække sig op i sprøjten.
- Giv slip på den klemte hud, når du er færdig.
- Du vil muligvis bemærke en lille dråbe blod ved injektionsstedet. Dette er normalt. Tryk om nødvendigt et stykke vat eller gaze på området i lidt tid.
- **Du må ikke sætte kanylehætten tilbage på sprøjten.**
- **Du må ikke gnide på dit injektionssted.**

Bortskaf

9. Bortskaf den brugte sprøjte

- Bortskaf den brugte sprøjte og kanylehætte i henhold til lokale krav. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis nødvendigt.
- **Opbevar dine brugte sprøjter og kanylehætter utilgængeligt for børn.**

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nucala 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte mepolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du giver dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til barnet i din pleje. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som det barn du plejer.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis barnet får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du giver Nucala
3. Sådan giver du Nucala
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Trin-for-trin instruktioner i brug

1. Virkning og anvendelse

Nucala indeholder det aktive stof **mepolizumab**, som er et *monoklonalt antistof*, en slags protein designet til at genkende en bestemt substans i kroppen. Nucala anvendes til behandling af **svær astma** hos voksne, unge og børn fra 6 år.

Svær eosinofil astma

Nogle personer med svær astma har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og lungerne. Denne tilstand kaldes *eosinofil astma*, og det er den type astma, som Nucala kan behandle.

Nucala kan nedsætte antallet af astmaanfald, hvis barnet allerede bruger lægemidler mod astma, for eksempel højdosis-inhalatorer, men hvor disse lægemidler ikke holder barnets astma under kontrol. Hvis barnet tager lægemidler, der kaldes *orale kortikosteroider*, kan Nucala også hjælpe med at nedsætte den daglige dosis, som barnet behøver for at holde sin astma under kontrol.

Mepolizumab, det aktive stof i Nucala, blokerer et protein, der kaldes interleukin-5. Ved at blokere for aktiviteten af dette protein begrænser Nucala dannelsen af eosinofile celler fra knoglemarven og nedsætter antallet af eosinofile celler i blodbanen og lungerne.

2. Det skal du vide, før du giver Nucala

Du må ikke give Nucala

- hvis barnet du plejer er **allergisk** over for mepolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nucala (angivet i punkt 6).

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du mener, at dette gælder for barnet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du giver Nucala.

Forværring af astma

Nogle personer får astmarelaterede bivirkninger eller deres astma bliver værre under behandlingen med Nucala.

- ➔ **Fortæl lægen eller sygeplejersken**, hvis barnets astma ikke kommer under kontrol, eller hvis den bliver værre, efter behandlingen med Nucala er startet.

Allergiske reaktioner og reaktioner på injektionsstedet

Lægemidler af denne type (*monoklonale antistoffer*) kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner, når de injiceres i kroppen (se punkt 4 'Bivirkninger').

Hvis barnet har haft en lignende reaktion på en injektion eller et lægemiddel:

- ➔ **Fortæl det til lægen, før du giver Nucala.**

Parasitinfektioner

Nucala kan nedsætte barnets modstandskraft mod infektioner forårsaget af parasitter. Hvis barnet allerede har en parasitinfektion, skal den behandles, før barnet starter behandling med Nucala. Hvis barnet bor i et område, hvor disse infektioner er almindelige, eller hvis barnet skal rejse til et sådant område:

- ➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for barnet.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn under 6 år**

Brug af anden medicin sammen med Nucala

Fortæl lægen, hvis barnet får anden medicin, for nylig har fået anden medicin eller der planlægges at give anden medicin.

Andre lægemidler mod astma

- ✗ **Stop ikke pludseligt med at give** barnet sine nuværende lægemidler mod astma efter barnet er startet med Nucala. Disse lægemidler (især dem, der kaldes *orale kortikosteroider*) skal nedtrappes gradvist under direkte overvågning af lægen og afhængigt af, hvordan Nucala virker på barnet.

Graviditet og amning

Patienter der er gravide, har mistanke om, at de er gravide, eller planlægger at blive gravide, **skal spørge deres læge til råds**, før de får dette lægemiddel.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Nucala går over i mælken hos mennesker. Patienter der **ammer, må ikke få Nucala**, medmindre de har aftalt det med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at bivirkningerne ved Nucala vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Nucala indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 40 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan giver du Nucala

Nucala gives som en injektion lige under huden (*subkutan injektion*).

Læge eller sygeplejerske vil afgøre, om du kan injicere Nucala hos det barn du plejer. Hvis det er hensigtsmæssigt, vil de give dig træning i den korrekte måde at bruge Nucala på.

Den anbefalede dosis til børn fra 6 til 11 år er 40 mg. Du vil give en indsprøjtning hver 4. uge.

Instruktioner i brug af den fyldte sprøjte findes på den anden side af denne indlægsseddel.

Hvis du har givet for meget Nucala

Hvis du tror, at du har injiceret for meget Nucala, **skal du kontakte din læge**.

Hvis du har glemt at give en dosis Nucala

Du skal injicere den næste dosis Nucala, så snart du kommer i tanke om det. Hvis du ikke bemærker, at du har glemt en dosis, inden det er tid til næste dosis, skal du blot injicere den næste dosis som planlagt. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre.

Hvis du holder op med at give Nucala

Stop ikke med at give injektioner med Nucala, medmindre lægen råder dig til det. Hvis behandlingen med Nucala afbrydes midlertidigt eller stoppes helt, kan barnets symptomer og anfald komme igen.

Hvis barnets astmasymptomer forværres, mens barnet er i behandling med Nucala, så

→ Ring til lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der forårsages af Nucala, er normalt lette til moderate, men kan i nogle tilfælde være alvorlige.

Allergiske reaktioner

Nogle personer kan få allergiske eller allergilignende reaktioner. Disse reaktioner kan være almindelige (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**). De opstår normalt inden for minutter til timer efter injektionen, men nogle gange kan symptomerne starte op til flere dage efter injektionen.

Symptomerne kan omfatte:

- trykken for brystet, hoste, vejrtrækningsbesvær
- besvimelse, svimmelhed, omtågethed (på grund af fald i blodtrykket)
- hævelse af øjenlåg, ansigt, læber, tunge eller mund
- nældefeber
- udslæt.

→ Søg straks lægehjælp, hvis du tror, at barnet har en allergisk reaktion.

Hvis barnet har haft en lignende reaktion på en injektion eller et lægemiddel:

→ Fortæl det til lægen, før barnet får Nucala.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige:

kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- hovedpine.

Almindelige:

kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- infektion i brystet med symptomer som hoste og feber
- urinvejsinfektion (blod i urinen, smertefuld og hyppig vandladning, feber, lændesmerter)
- smerter eller ubehag i den øvre del af maven

- feber
- eksem (kløende røde pletter på huden)
- reaktioner på injektionsstedet (smerter, rødme, hævelse, kløe, brændende fornemmelse i huden i området, hvor injektionen blev givet)
- rygsmerter
- artralgi (ledsmerter)
- ondt i halsen (svælgkatar)
- tilstoppet næse.

Ikke almindelige:

kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- herpes zoster (helvedesild)

Sjældne:

kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- alvorlige allergiske reaktioner (*anafylaksi*).

➔ **Fortæl det omgående til lægen eller en sygeplejerske**, hvis barnet får nogen af disse symptomer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Nucala efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Nucala fyldt sprøjte kan tages ud af køleskabet og opbevares i den uåbnede karton i op til 7 dage ved stuetemperatur (op til 30 °C), beskyttet mod lys. Kassér medicinen, hvis den har været uden for køleskabet i mere end 7 dage.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nucala indeholder:

Aktivt stof: mepolizumab.

Hver 0,4 ml fyldt sprøjte indeholder 40 mg mepolizumab.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, dinatriumphosphatseptahydrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Nucala fås som en 0,4 ml klar til opaliserende, farveløs til lysegul til lysebrun opløsning i en fyldt sprøjte til engangsbrug.

Nucala fås i en pakning med 1 fyldt sprøjte eller i en multipakning med 3 x 1 fyldt sprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

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

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700

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

es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Trin-for-trin instruktioner i brug af den 40 mg fyldt sprøjte

Indgives én gang hver fjerde uge.

Følg disse instruktioner i, hvordan du skal bruge den fyldte sprøjte. Hvis disse instruktioner ikke følges, kan den fyldte sprøjtes korrekte funktion påvirkes. Du vil også modtage træning i, hvordan du skal bruge den fyldte sprøjte. Nucala fyldt sprøjte er **kun til brug under huden** (subkutan).

Sådan opbevares Nucala

- Opbevares på køl før brug.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar den fyldte sprøjte i kartonen for at beskytte mod lys.
- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Den fyldte sprøjte kan om nødvendigt opbevares i op til 7 dage ved stuetemperatur, op til 30 °C, når den opbevares i den originale karton. Sikkerhed; kassér medicinen, hvis den har været uden for køleskabet i mere end 7 dage.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Før du bruger Nucala

Den fyldte sprøjte må kun bruges én gang og derefter kasseres.

- **Du må ikke** dele Nucala fyldt sprøjte med en anden person.
- **Du må ikke** ryste sprøjten.
- **Du må ikke** bruge sprøjten, hvis den er blevet tabt på en hård flade.
- **Du må ikke** bruge sprøjten, hvis den ser ud til at være beskadiget.
- **Du må ikke** fjerne kanylehætten før lige inden injektionen.

Kend din fyldte sprøjte

Før brug

Efter brug

Hvidt stempel

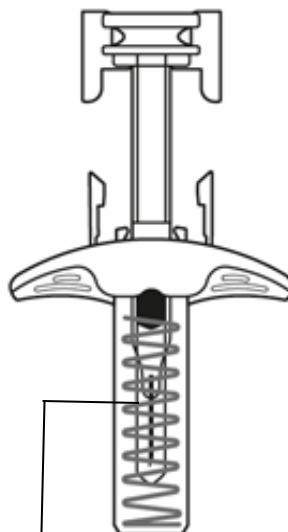
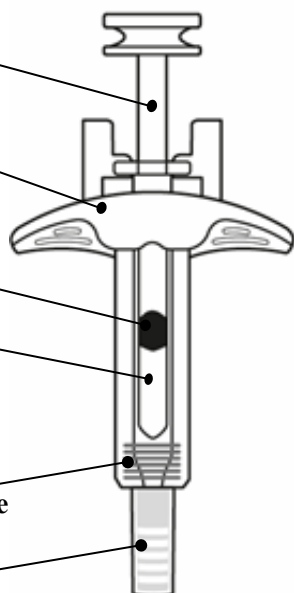
Hvidt
fingergreb

Prop

Inspektions-
vindue
(medicin indeni)

Automatisk
kanylebeskyttelse

Kanylehætte
(nål indeni)



Efter brug aktiveres den automatiske kanylebeskyttelse og trækker kanylen op.

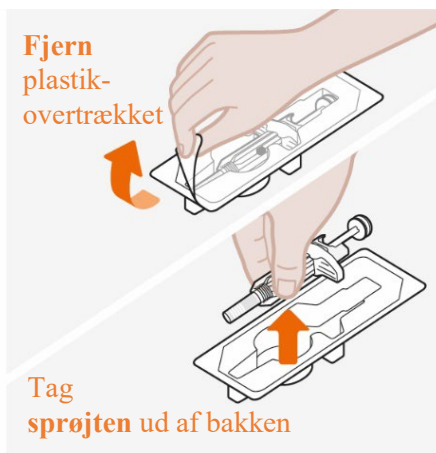
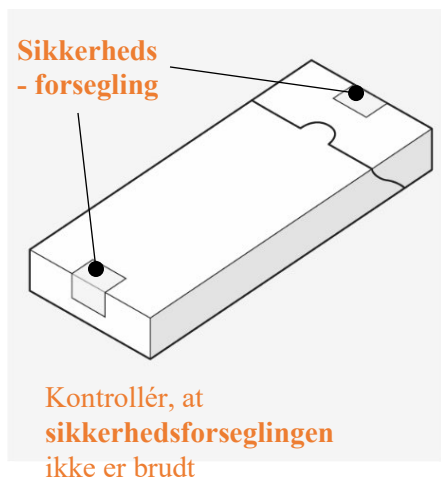
Klargør

1. Klargør det, du skal bruge

Find en egnet, veloplyst og ren overflade. Sørg for at du har følgende inden for rækkevidde:

- Nucala fyldt sprøjte
- Alkoholserviet (ikke inkluderet)
- Et stykke vat eller gaze (ikke inkluderet)

2. Tag den fyldte sprøjte ud

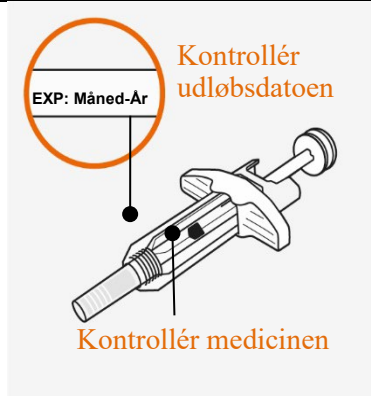


- Tag kartonen ud af køleskabet. Kontrollér, at sikkerhedsforseglingen ikke er brudt.
- Fjern bakken fra kartonen.
- Fjern plastikovertrækket fra bakken.
- Hold på midten af sprøjten og tag den forsigtigt ud af bakken.
- Placér sprøjten på en ren, flad overflade, ved stuetemperatur, beskyttet mod direkte sollys og utilgængeligt for børn.

Du må ikke bruge sprøjten, hvis sikkerhedsforseglingen på kartonen er brudt.

Du må ikke fjerne kanylehætten endnu.

3. Inspicér og vent 30 minutter før brug



- Kontrollér udløbsdatoen på sprøjtes etiket.
- Kig i inspektionsvinduet for at kontrollere, at væsken er klar (fri for sløring eller partikler) og farveløs til lysegul til lysebrun.
- Det er normalt at se en eller flere luftbobler.
- Vent 30 minutter (og ikke mere end 8 timer) inden brug.

Du må ikke bruge sprøjten, hvis udløbsdatoen er overskredet.

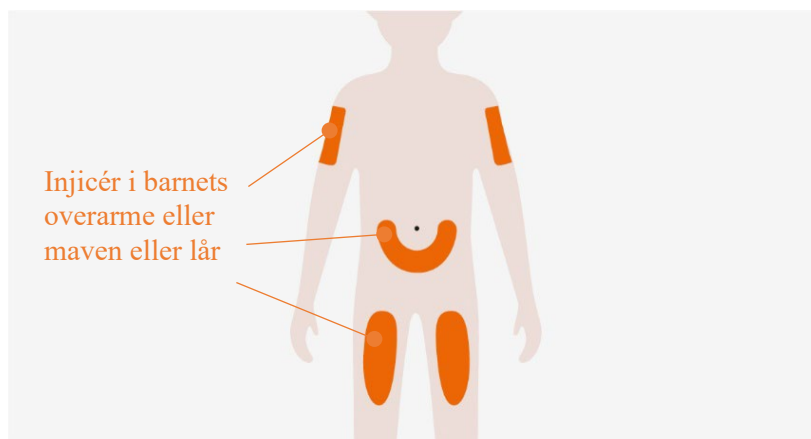
Du må ikke opvarme sprøjten i mikrobølgeovn, varmt vand eller direkte sollys.

Du må ikke injicere, hvis opløsningen ser uklar eller misfarvet ud, eller indeholder partikler.

Du må ikke bruge sprøjten, hvis den har været uden for kartonen i mere end 8 timer.

Du må ikke fjerne kanylehætten endnu.

4. Vælg injektionssted

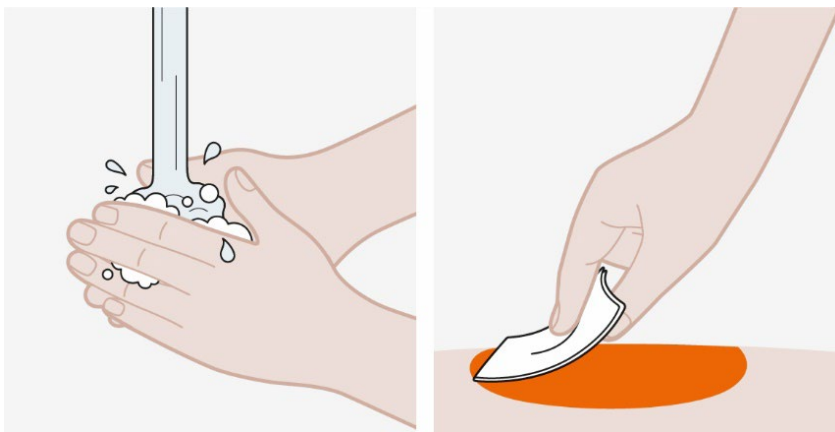


- Du kan injicere Nucala i overarmene, maven eller lår på det barn du plejer.

Du må ikke injicere, hvor huden er skadet, øm, rød eller hård.

Du må ikke injicere inden for 5 cm af navlen.

5. Rengør injektionsstedet



- Vask dine hænder med sæbe og vand.
- Rengør injektionsstedet ved at rense huden med en alkoholserviet og lade huden lufttørre.

Du må ikke røre injektionsstedet igen, før du er færdig med injektionen.

Injicér

6. Fjern kanylehætten



- Fjern kanylehætten fra sprøjten ved at trække den fast og lige af, idet du strækker din hånd væk fra kanylespidsen (som vist). Det kan være nødvendigt at trække ret fast for at fjerne kanylehætten.
- **Vær ikke** bekymret, hvis du ser en dråbe væske ved kanylens spids. Dette er normalt.
- Injicér lige efter fjernelse af kanylehætten, og **altid** inden for 5 minutter.

Du må ikke lade kanylen røre nogen overflade.

Du må ikke røre kanylen.

Du må ikke røre stemplet på dette tidspunkt, da du ved et uheld kan skubbe væske ud og ikke vil give den fulde dosis.

Du må ikke udstøde nogen luftbobler fra sprøjten.

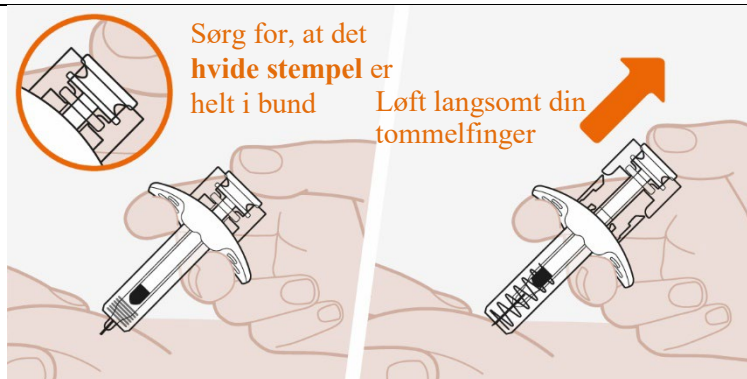
Du må ikke sætte kanylehætten tilbage på sprøjten. Dette kan medføre kanyleskader.

7. Start injektionen



- Brug din frie hånd til at klemme huden omkring injektionsstedet. Hold huden klemmt gennem injektionen.
- Indsæt hele kanylen i den klemte hud i en vinkel på 45°, som vist.
- Flyt din tommelfinger til stemplet og placér dine fingre på det hvide fingergreb, som vist.
- Tryk langsomt ned på stemplet for at injicere den fulde dosis.

8. Fuldfør injektionen



- Sørg for, at stemplet trykkes helt ned, indtil proppen når bunden af sprøjten, og hele opløsningen er injiceret.
- Løft langsomt din tommelfinger op. Dette vil lade stemplet komme op og kanylen trække sig op i sprøjten.
- Giv slip på den klemte hud, når du er færdig.
- Du vil muligvis bemærke en lille dråbe blod ved injektionsstedet. Dette er normalt. Tryk om nødvendigt et stykke vat eller gaze på området i lidt tid.
- **Du må ikke** sætte kanylehætten tilbage på sprøjten.
- **Du må ikke** gnide på injektionsstedet.

Bortskaf

9. Bortskaf den brugte sprøjte

- Bortskaf den brugte sprøjte og kanylehætte i henhold til lokale krav. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis nødvendigt.
- **Opbevar brugte sprøjter og kanylehætter utilgængeligt for børn.**

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nucala 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning mepolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Nucala
3. Sådan bliver du behandlet med Nucala
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Trin-for-trin instruktioner i brug

1. Virkning og anvendelse

Nucala indeholder det aktive stof **mepolizumab**, som er et *monoklonalt antistof*, en slags protein designet til at genkende en bestemt substans i kroppen. Nucala anvendes til behandling af **svær astma** og **EGPA** (eosinofil granulomatose med polyangiitis hos voksne, unge og børn fra 6 år. Det anvendes også til behandling af **CRSwNP** (kronisk rhinosinuitis med næsepolypper) og **HES** (hypereosinofilt syndrom) hos voksne.

Mepolizumab, det aktive stof i Nucala, blokerer et protein, der kaldes *interleukin-5*. Ved at blokere for aktiviteten af dette protein begrænser Nucala dannelsen af eosinofile celler fra knoglemarven og nedsætter antallet af eosinofile celler i blodbanen og lungerne.

Svær eosinofil astma

Nogle personer med svær astma har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og lungerne. Denne tilstand kaldes *eosinofil astma*, og det er den type astma, som Nucala kan behandle.

Nucala kan nedsætte antallet af dine astmaanfald, hvis du eller dit barn allerede bruger lægemidler mod astma, for eksempel højdosis-inhalatorer, men hvor disse lægemidler ikke holder din astma under kontrol. Hvis du tager lægemidler, der kaldes *orale kortikosteroider*, kan Nucala også hjælpe med at nedsætte den daglige dosis, som du behøver for at holde din astma under kontrol.

Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)

CRSwNP er en tilstand, hvor man har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og vævet, der beklæder næsen og bihulerne. Dette kan forårsage symptomer, såsom tilstoppet næse eller tab af smagssansen, og at der dannes bløde geléagtige gevækster (kaldet næsepolypper) inde i næsen.

Nucala nedsætter antallet af eosinofile celler i blodet og kan mindske størrelsen af dine polypper, lindre tilstopningen af næsen og medvirke til, at du kan undgå operation for næsepolypper. Nucala kan også medvirke til at nedsætte behovet for *orale kortikosteroider* for at kontrollere dine symptomer.

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

EGPA er en tilstand, hvor man har for mange *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet og vævet, og også har en form for *vaskulitis*. Det betyder, at der er en betændelsestilstand i blodårerne. Denne tilstand påvirker i de fleste tilfælde lungerne og bihulerne, men det påvirker også ofte andre organer, såsom huden, hjertet og nyrerne.

Nucala kan kontrollere og forsinke en opblussen af disse EGPA-symptomer. Dette lægemiddel kan også medvirke til at nedsætte den daglige dosis af *orale kortikosteroider*, som du har brug for til at kontrollere dine symptomer.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Hypereosinofilt syndrom (HES) er en tilstand, hvor der er et stort antal *eosinofile celler* (en type hvide blodceller) i blodet. Disse celler kan beskadige organerne i kroppen, især hjertet, lungerne, nerverne og huden.

Nucala medvirker til at mindske dine symptomer og forebygge opblussen af lidelsen. Hvis du tager lægemidler, der ofte omtales som *orale kortikosteroider*, kan Nucala også medvirke til at nedsætte den daglige dosis, som du behøver for at holde dine HES-symptomer og opblussen af lidelsen under kontrol.

2. Det skal du vide, før du får Nucala

Du må ikke få Nucala

- hvis du er **allergisk** over for mepolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nucala (angivet i punkt 6).

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du mener, at dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du får Nucala.

Forværring af astma

Nogle personer får astmarelaterede bivirkninger eller deres astma bliver værre under behandlingen med Nucala.

➔ **Fortæl lægen eller sygeplejersken**, hvis din astma ikke kommer under kontrol, eller hvis den bliver værre, efter at du er startet behandlingen med Nucala.

Allergiske reaktioner og reaktioner på injektionsstedet

Lægemidler af denne type (*monoklonale antistoffer*) kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner, når de injiceres i kroppen (se punkt 4 'Bivirkninger').

Hvis du nogensinde har haft en lignende reaktion på en injektion eller et lægemiddel:

➔ **Fortæl det til lægen, før du får Nucala.**

Parasitinfektioner

Nucala kan nedsætte din modstandskraft mod infektioner forårsaget af parasitter. Hvis du allerede har en parasitinfektion, skal den behandles, før du starter behandling med Nucala. Hvis du bor i et område, hvor disse infektioner er almindelige, eller hvis du skal rejse til et sådant område:

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig.

Børn

Svær eosinofil astma og EGPA

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn under 6 år** til behandling af svær eosinofil astma eller EGPA.

CRSwNP og HES

Dette lægemiddel er ikke beregnet til **børn eller unge under 18 år** til behandling af CRSwNP eller HES.

Brug af anden medicin sammen med Nucala

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin, for nyligt har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Andre lægemidler mod astma, CRSwNP, EGPA eller HES

- ✗ **Stop ikke pludseligt med at tage** dine nuværende lægemidler mod din astma, CRSwNP, EGPA eller HES efter du er startet med Nucala. Disse lægemidler (især dem, der kaldes *orale kortikosteroider*) skal nedtrappes gradvist under direkte overvågning af lægen og afhængigt af, hvordan Nucala virker på dig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, **skal du spørge din læge til råds**, før du får dette lægemiddel.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Nucala går over i mælken hos mennesker. **Hvis du ammer, må du ikke få Nucala**, medmindre du har aftalt det med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at bivirkningerne ved Nucala vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Nucala indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan bliver du behandlet med Nucala

En læge eller sygeplejerske vil give dig Nucala som en injektion lige under huden (subkutant).

Svær eosinofil astma

Voksne og unge fra 12 år

Den anbefalede dosis til voksne og unge er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

Børn fra 6 til 11 år

Den anbefalede dosis er 40 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

CRSwNP

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

EGPA

Voksne og unge fra 12 år

Den anbefalede dosis til voksne og unge over 12 år er 300 mg. Du vil få tre indsprøjtninger hver 4. uge.

Børn fra 6 til 11 år

Børn, der vejer 40 kg eller mere:

Den anbefalede dosis er 200 mg. Du vil få to indsprøjtninger hver 4. uge.

Børn, der vejer mindre end 40 kg:

Den anbefalede dosis er 100 mg. Du vil få en indsprøjtning hver 4. uge.

Der skal være en afstand mellem injektionsstederne på mindst 5 cm.

HES

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg. Du vil få tre indsprøjtninger hver 4. uge.

Der skal være en afstand mellem injektionsstederne på mindst 5 cm.

Hvis du har glemt at få en dosis Nucala

Kontakt lægen eller hospitalet så hurtigt som muligt for at lave en ny aftale.

Hvis du holder op med at få Nucala

Stop ikke med at få injektioner med Nucala, medmindre lægen råder dig til det. Hvis behandlingen med Nucala afbrydes midlertidigt eller stoppes helt, kan dine symptomer og anfald komme igen.

Hvis dine symptomer forværres, mens du er i behandling med Nucala, så

➔ Ring til lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der forårsages af Nucala, er normalt lette til moderate, men kan i nogle tilfælde være alvorlige.

Allergiske reaktioner

Nogle personer kan få allergiske eller allergilignende reaktioner. Disse reaktioner kan være almindelige (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**). De opstår normalt inden for minutter til timer efter injektionen, men nogle gange kan symptomerne starte op til flere dage efter injektionen.

Symptomerne kan omfatte:

- trykken for brystet, hoste, vejrtrækningsbesvær
- besvimelse, svimmelhed, omtågethed (på grund af fald i blodtrykket)
- hævelse af øjenlåg, ansigt, læber, tunge eller mund
- nældefeber
- udslæt.

➔ **Søg straks lægehjælp**, hvis du tror, at du (eller dit barn) har en allergisk reaktion.

Hvis du (eller dit barn) nogensinde har haft en lignende reaktion på en injektion eller et lægemiddel:

➔ **Fortæl det til lægen**, før du får Nucala.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige:

kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- hovedpine.

Almindelige:

kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- infektion i brystet med symptomer som hoste og feber
- urinvejsinfektion (blod i urinen, smertefuld og hyppig vandladning, feber, lændesmerter)
- smerter eller ubehag i den øvre del af maven
- feber
- eksem (kløende røde pletter på huden)
- reaktioner på injektionsstedet (smerter, rødme, hævelse, kløe, brændende fornemmelse i huden i området, hvor injektionen blev givet)
- rygsmerter
- artralgi (ledsmerter)
- ondt i halsen (svælgekatar)
- tilstoppet næse.

Ikke almindelige:

kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- herpes zoster (helvedesild)

Sjældne:

kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- alvorlige allergiske reaktioner (*anafylaksi*).

→ Fortæl det omgående til lægen eller en sygeplejerske, hvis du får nogen af disse symptomer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Nucala efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nucala indeholder:

Aktivt stof: mepolizumab. Hvert hætteglas indeholder 100 mg mepolizumab.

Efter rekonstitution indeholder hver ml injektionsvæske 100 mg mepolizumab.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, dinatriumphosphat heptahydrat og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Nucala er et frysetørret, hvidt pulver i et hætteglas af klart, farveløst glas, der er lukket med en gummiprop.

Nucala fås i pakninger med 1 hætteglas eller i multipakninger med 3 enkelte hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

7. Trin-for-trin instruktioner i brug og håndtering, rekonstitution og administration

Nucala leveres som et frysetørret, hvidt pulver i et engangshætteglas og er kun til subkutan injektion. Rekonstitueringen skal udføres under aseptiske forhold.

Efter rekonstitution vil Nucala have en koncentration af mepolizumab på 100 mg/ml. Injektionsvæsken kan opbevares ved 2 °C til 30 °C i maksimalt 8 timer. Eventuelt ubrugt koncentrat eller injektionsvæske, der er tilovers efter 8 timer, skal kasseres.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummeret tydeligt registreres.

Instruktion i rekonstitution for hvert hætteglas

1. **Rekonstituér indholdet af hætteglasset med 1,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker** og brug helst en 2-3 ml sprøjte og en 21 gauge nål. Strålen af det sterile vand skal rettes lodret ned mod midten af det frysetørrede pulver. Lad hætteglasset stå ved stuetemperatur under rekonstitueringen. Roter forsigtigt hætteglasset i 10 sekunder med en cirkulær bevægelse hvert 15. sekund, indtil pulveret er opløst.

*Bemærk: Den rekonstituerede injektionsvæske **må ikke omrystes** under proceduren, da dette kan medføre skumdannelse eller give bundfald. Rekonstitutionen er normalt færdig, i løbet af 5 minutter, efter at det sterile vand er blevet tilsat, men det kan tage længere tid.*

2. Hvis der benyttes mekanisk apparatur (*swirler*) til at rekonstituere Nucala, kan rekonstitutionen gennemføres ved at rotere ved 450 rpm i højst 10 minutter. Alternativt er det acceptabelt at rotere ved 1000 rpm i højst 5 minutter.
3. Efter rekonstitution skal Nucala inspiceres visuelt for partikler og uklarhed før brug. Opløsningen skal være klar til opaliserende, farveløs til svagt gul eller lys brun og uden synlige partikler. Det kan dog forventes, at der er små luftbobler, og disse er acceptable. Hvis der er partikler i injektionsvæsken, eller hvis injektionsvæsken er uklar eller mælkeagtig, må injektionsvæsken ikke bruges.
4. Hvis den rekonstituerede injektionsvæske ikke bruges med det samme, skal den:
 - beskyttes mod sollys
 - opbevares ved temperaturer under 30 °C og over frysepunktet
 - kasseres, hvis den ikke bruges inden for 8 timer efter rekonstitution.

Instruktion i administration af 100 mg dosis

1. Til subkutan administration skal der helst bruges en 1 ml polypropylen-sprøjte med en engangsnål i dimensionerne 21 gauge til 27 gauge x 13 mm (0,5 tommer).
2. Umiddelbart før administration udtages 1 ml rekonstitueret Nucala fra et hætteglas. Omryst ikke den rekonstituerede injektionsvæske under proceduren, da dette kan medføre skumdannelse eller give bundfald.
3. Administrer 1-ml-injektionen (svarende til 100 mg mepolizumab) subkutant i overarm, lår eller abdomen.

Gentag trin 1 til 3, hvis administration af mere end ét hætteglas et påkrævet for at få den ordinerede dosis. Det anbefales, at der er en afstand mellem de individuelle injektionssteder på mindst 5 cm.

Instruktion i administration af 40 mg dosis

1. Til subkutan administration skal der helst bruges en 1 ml polypropylen-sprøjte med en engangsnål i dimensionerne 21 gauge til 27 gauge x 13 mm (0,5 tommer).

2. Umiddelbart før administration udtages 0,4 ml rekonstitueret Nucala. Omryst ikke den rekonstituerede injektionsvæske under proceduren, da dette kan medføre skumdannelse eller give bundfald. Kassér resterende opløsning.
3. Administrer 0,4-ml-injektionen (svarende til 40 mg mepolizumab) subkutant i overarm, lår eller abdomen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for mepolizumab er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om herpes zoster og artralgi fra kliniske forsøg, litteraturen og spontane tilfælde, en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv *de-challenge* og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem mepolizumab og herpes zoster og mellem mepolizumab og artralgi i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder mepolizumab, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for mepolizumab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende mepolizumab forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.