

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i punkt 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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

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

Dosering

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 en gang årligt på baggrund af lægens vurdering af sygdommens sværhedsgrad, og på hvilket niveau patientens eksacerbationer kontrolleres.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Doseringen af Nucala 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).

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).

Administration

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

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 Nucala 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

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør handelsnavnet og batchnummeret for det administrerede produkt registreres tydeligt i patientjournalen.

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

Der kan forekomme astmarelaterede bivirkninger 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.

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

Overfølsomheds- og injektionsrelaterede reaktioner

Efter administration af Nucala 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).

Parasitinfektioner

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

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 interaktion mellem mepolizumab og et andet lægemiddel 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 menneskefostre 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

Voksne og unge

I kliniske studier med personer med svær refraktær eosinofil astma var de hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen hovedpine, reaktioner på injektionsstedet og rygsmerter.

Tabel over bivirkninger

I tre placebokontrollerede kliniske studier af 24 til 52 ugers varighed fik sammenlagt 896 voksne og 19 unge med svær refraktær eosinofil astma enten en subkutan eller en intravenøs dosis mepolizumab. Nedenstående

tabel viser bivirkningerne fra de to placebokontrollerede studier hos patienter, der fik mepolizumab 100 mg subkutant (n = 263).

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	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner (systemiske allergiske)* Anafylaksi**	Almindelig Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Tilstopet næse	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Smerter i øvre abdomen	Almindelig
Hud og subkutane væv	Eksem	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter	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. 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, var udslæt, ansigtsrødme og myalgi. Disse symptomer blev reporteret i sjældne tilfælde hos $< 1\%$ af patienterne, som fik mepolizumab 100 mg subkutant.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lokale reaktioner på administrationsstedet

I 2 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.

Pædiatrisk population

Hos i alt 37 unge (12-17 år), der var indskrevet i fire placebokontrollerede studier (hvor 25 fik mepolizumab intravenøst eller subkutant) af 24 til 52 ugers varighed og hos i alt 36 børn (6-11 år), der fik mepolizumab subkutant i 12 uger i et ublindet, ukontrolleret studie, svarede bivirkningsprofilen til den, der blev set hos voksne. Der blev ikke identificeret nogen yderligere bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering af mepolizumab.

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

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.

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 12 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* på henholdsvis 386 celler/mikrol til 42 celler/mikrol ved uge 12 (n = 22) og 331 celler/mikrol til 55 celler/mikrol (n = 10), en reduktion på henholdsvis 89 % og 83 %. Hos voksne, unge og børn blev omfanget af reduktionen observeret inden for 4 ugers behandling.

Immunogenicitet

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, der fik 100 mg subkutan, målbare anti-mepolizumab-antistoffer efter at have fået mindst én dosis mepolizumab. 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 \geq 40 kg). Der blev målt neutraliserende antistoffer hos én voksen person. 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

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 n = 155
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	
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		
<i>Baseline</i> (SD)	1.730 (659)	1.860 (631)
Middelændring i forhold til <i>baseline</i> (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	

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 subkutant. 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).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan dosering hos patienter med astma udviste mepolizumab en omtrentlig dosisproportional farmakokinetik over et dosisinterval på 12,5 mg til 250 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.

Pædiatrisk population

Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population (59 personer med eosinofil øsofagitis, 55 personer med svær refraktær eosinofil astma). Farmakokinetikken af intravenøs mepolizumab blev evalueret ved en farmakokinetisk populationsanalyse i et pædiatrisk studie hos personer 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 personer med svær refraktær eosinofil astma, 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 forsøgspersoner 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 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 forudsiger, 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.

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.

5.3 Prækliniske 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 Hjælpemidler

Saccharose
Dinatriumphosphatseptahydrat
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 rekonstitutionen 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

Nucala indeholder ingen konserveringsmidler, og derfor skal rekonstitutionen 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 rekonstitutionen. 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 ikke længere end 10 minutter. Alternativt er det acceptabelt at rotere ved 1.000 rpm i ikke længere end 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 21 gauge til 27 gauge 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.

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 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
Currabinny
Carrigaline
County Cork
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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocan,
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 N.90,
Torrile, 43056
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**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

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. ETIKETERING

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

Hjælpestoffer: saccharose, dinatriumphosphateptahydrat 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.

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.
Currabinny
Co. Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/001

13. FREMSTILLERENS 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

Hjælpestoffer: saccharose, dinatriumphosphatseptahydrat 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.
Currabinny
Co. Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/002

13. FREMSTILLERENS 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

Hjælpesoffer: saccharose, dinatriumphosphatseptahydrat og polysorbat 80

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del af multipakning, må ikke sælges enkeltvis.
Pulver til injektionsvæske, opløsning
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

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.
Currabinny
Co. Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1043/002

13. FREMSTILLERENS 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, STYRKE OG/ELLER 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 ANTAL DOSER

100 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nucala 100 mg pulver til injektionsvæske, opløsning mepolizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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 sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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

Trinvisse 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 **alvorlig astma** hos voksne, unge og børn fra 6 år.

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.

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 flere eosinofile celler fra knoglemarven og nedsætter antallet af eosinofile celler i blodbanen og lungerne.

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 sundhedspersonalet**, 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, så

- **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

Denne medicin er ikke beregnet til **børn under 6 år**.

Brug af anden medicin sammen med Nucala

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Andre lægemidler mod astma

- ✗ **Stop ikke pludseligt med at tage** dine lægemidler til at forebygge din astma, efter du er startet med Nucala. Disse lægemidler (især dem, der kaldes *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 eller betjene maskiner.

3. Sådan bliver du behandlet med Nucala

En læge eller sygeplejerske vil give dig Nucala som en injektion lige under huden (subkutant).

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.

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 astma-symptomer og astma-anfald komme igen.

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

→ Ring til lægen.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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 allergi-lignende 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 (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, så

→ Fortæl det til lægen, før du får Nucala.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine.

Almindelige bivirkninger

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
- ondt i halsen (*halsbetændelse*)
- tilstoppet næse.

Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1000** 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 eller sygeplejerske. 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 kartonen 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, dinatriumphosphatseptahydrat 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 og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irland

Fremstiller

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

Ireland

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

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 (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK 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 <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

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. Nucala indeholder ingen konserveringsmidler, og derfor skal rekonstitutionen 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.

Handelsnavnet (Nucala) og batchnummeret for det administrerede produkt skal registreres tydeligt i patientjournalen.

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 rekonstitutionen. 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 ikke længere end 10 minutter. Alternativt er det acceptabelt at rotere ved 1.000 rpm i ikke længere end 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. 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) subkutan i overarm, lår eller abdomen.

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) subkutan i overarm, lår eller abdomen.

Bortskaffelse

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