

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg mepolizumab. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 100 mg mepolizumab.

Mepolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie is vervaardigd in ovariumcellen van Chinese hamsters.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Gelyofiliseerd wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nucala is geïndiceerd als aanvullende behandeling voor ernstig refractair eosinofiel astma bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nucala dient voorgeschreven te worden door artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van ernstig refractair eosinofiel astma.

Dosering

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering mepolizumab is 100 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken.

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud

De aanbevolen dosering mepolizumab is 40 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken.

Nucala is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient ten minste jaarlijks overwogen te worden op basis van een door een arts te maken beoordeling van de ziekte-ernst van de patiënt en de mate van beheersing van exacerbaties.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De dosering van Nucala bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma is bepaald op basis van beperkte werkzaamheids-, farmacokinetiek- en farmacodynamiekonderzoeken en wordt ondersteund met modelleer- en simulatiegegevens (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Nucala is uitsluitend bestemd voor subcutane injectie en moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Het kan worden geïnjecteerd in de bovenarm, het bovenbeen of de buik.

Het poeder moet voor toediening worden opgelost en de gereconstitueerde oplossing moet direct gebruikt worden. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Elke Nucala-injectieflacon mag maar voor één patiënt gebruikt worden en het eventuele restant van de injectieflacon moet worden weggegooid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de merknaam en het partijnummer van het toegediende geneesmiddel duidelijk worden vermeld in het patiëntendossier.

Nucala dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties.

Aan astma gerelateerde bijwerkingen of exacerbaties kunnen tijdens de behandeling optreden. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om medisch advies in te winnen als hun astma ongecontroleerd blijft of erger wordt na de start van de behandeling.

Abrupte beëindiging van corticosteroïden na de start van de Nucala-behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden.

Overgevoeligheid en toedieningsgerelateerde reacties

Acute en vertraagde systemische reacties, waaronder overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylaxie, urticaria, angio-oedeem, uitslag, bronchospasme, hypotensie), zijn opgetreden na toediening van Nucala. Deze reacties treden meestal op in de uren volgend op de toediening, maar in een aantal gevallen treden ze op met een vertraging (d.w.z. meestal binnen enkele dagen). Deze reacties kunnen voor de eerste keer optreden na een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8).

Parasitaire infecties

Het is mogelijk dat eosinofielen betrokken zijn bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met reeds aanwezige worminfecties moeten worden behandeld voordat met de therapie gestart

wordt. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Nucala en niet reageren op een behandeling tegen wormen, dient het tijdelijk stopzetten van de therapie overwogen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Cytochroom-P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindingsmechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van mepolizumab. Er is aangetoond dat verhoogde spiegels pro-inflammatoire cytokinen (bijv. IL-6), via interactie met hun bijbehorende receptoren op hepatocyten, de vorming van CYP450-enzymen en geneesmiddeltransporteiwitten onderdrukken. De verhoging van systemische pro-inflammatoire markers bij ernstig refractair eosinofiel astma is echter minimaal en er is geen bewijs van expressie van IL-5-receptor- α op hepatocyten. Daarom wordt verondersteld dat de kans op geneesmiddeleninteracties met mepolizumab gering is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van mepolizumab bij zwangere vrouwen.

Mepolizumab passeert de placentabarrière bij apen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). De kans op schade voor een menselijke foetus is niet bekend.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Nucala te vermijden tijdens de zwangerschap. Toediening van Nucala aan zwangere vrouwen dient alleen overwogen te worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mepolizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Mepolizumab werd echter uitgescheiden in de melk van cynomolgusapen in concentraties van minder dan 0,5% van de concentraties die in plasma zijn waargenomen.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Nucala moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek is geen nadelige invloed van de anti-IL5-behandeling op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nucala heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen en adolescenten

In klinische onderzoeken bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn, reacties op de injectieplaats en rugpijn.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tijdens drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 24 tot 52 weken kregen in totaal 896 volwassen patiënten en 19 adolescenten met ernstig refractair eosinofiel astma een subcutane of intraveneuze dosis mepolizumab. In de tabel hieronder staan de bijwerkingen vermeld uit de twee placebogecontroleerde onderzoeken voor patiënten die subcutaan 100 mg mepolizumab kregen (n=263).

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Onderste luchtweginfectie Urineweginfectie Faryngitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (systemisch allergisch)* Anafylaxie**	Vaak Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Neusverstopping	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Pijn in bovenbuik	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Eczeem	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties in verband met de toediening (systemisch niet-allergisch)*** Lokale reacties op de injectieplaats Pyrexie	Vaak

* Systemische reacties, waaronder overgevoeligheid, zijn gemeld met een totale incidentie vergelijkbaar met die van placebo. Zie rubriek 4.4 voor voorbeelden van de gemelde samenhangende symptomen en een beschrijving van de tijd tot optreden.

**Afkomstig uit spontane postmarketing meldingen.

*** De meest frequent voorkomende symptomen die samenhangen met meldingen van systemische niet-allergische toedieningsgerelateerde reacties waren uitslag, overmatig blozen en myalgie; deze symptomen werden zelden gemeld en bij $< 1\%$ van de personen die 100 mg mepolizumab subcutaan toegediend kregen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lokale reacties op de injectieplaats

In 2 placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van lokale reacties op de injectieplaats met mepolizumab 100 mg subcutaan en placebo respectievelijk 8% en 3%. Deze bijwerkingen waren allemaal niet ernstig, licht tot matig in intensiteit en het grootste deel verdween binnen een paar dagen. Lokale reacties op de injectieplaats traden vooral op aan het begin van de behandeling en bij de eerste 3 injecties en er waren minder meldingen bij daaropvolgende injecties. De meest frequent gemelde symptomen waren onder andere pijn, erytheem, zwelling, jeuk en een branderig gevoel.

Pediatrische patiënten

Bij een totaal van 37 adolescenten (leeftijd van 12-17 jaar oud) die deelnamen aan vier placebogecontroleerde onderzoeken (25 met mepolizumab intraveneus of subcutaan toegediend) met een duur van 24 tot 52 weken en bij een totaal van 36 pediatrie patiënten (leeftijd van 6-11 jaar oud) die subcutaan mepolizumab kregen gedurende 12 weken in een open label, niet vergelijkend onderzoek, was het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Er zijn geen additionele bijwerkingen geïdentificeerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering van mepolizumab.

Enkelvoudige doses tot 1.500 mg werden tijdens een klinisch onderzoek intraveneus toegediend aan patiënten met een eosinofiele ziekte zonder aanwijzingen van dosisgerelateerde toxiciteit.

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van mepolizumab. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunend behandeld worden, met de juiste controle, indien nodig.

De verdere behandeling moet de klinische indicatie volgen of plaatsvinden zoals geadviseerd door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, indien beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, ATC-code: R03DX09.

Werkingsmechanisme

Mepolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (IgG1, kappa), dat zich met hoge affiniteit en specificiteit richt op het humane interleukine-5 (IL-5). IL-5 is het belangrijkste cytokine dat verantwoordelijk is voor de groei en differentiatie, rekrutering, activering en overleving van eosinofielen. Mepolizumab remt de biologische activiteit van IL-5 met nanomolaire potentie. Het blokkeert de binding van IL-5 aan de alfa-keten van het IL-5-receptorcomplex dat tot expressie komt op het celoppervlak van de eosinofiel. Hierdoor wordt de signaalfunctie van IL-5 geremd en de productie en het overleven van eosinofielen verlaagd.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (volwassenen/adolescenten) waren, na een subcutaan toegediende dosis van 100 mg elke 4 weken gedurende 32 weken, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 290 cellen/ μ l op baseline tot 40 cellen/ μ l in week 32 (n=182); dit is in vergelijking met placebo een verlaging van 84%. Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma waren, na een subcutaan toegediende dosis van 40 mg (voor een gewicht < 40 kg) elke 4 weken gedurende 12 weken, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 386 cellen/ μ l op baseline tot 42 cellen/ μ l in week 12 (n=22) en na een toegediende dosis van 100 mg (voor een gewicht \geq 40 kg) verlaagd van 331 cellen/ μ l op baseline tot 55 cellen/ μ l in week 12 (n=10). Dit

is een verlaging van respectievelijk 89% en 83% t.o.v. baseline. Bij volwassenen, adolescenten en kinderen werd deze mate van verlaging binnen 4 weken na start van de behandeling waargenomen.

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van therapeutische proteïnen en peptiden kunnen patiënten na behandeling antilichamen tegen mepolizumab ontwikkelen. In de placebogecontroleerde onderzoeken had 15/260 (6%) van de volwassenen en adolescenten die behandeld werden met een subcutaan toegediende dosis van 100 mg, detecteerbare antilichamen tegen mepolizumab nadat ze ten minste één dosis mepolizumab hadden gekregen. Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma en waarbij ofwel subcutaan 40 mg werd toegediend (voor een gewicht < 40 kg) of subcutaan 100 mg (voor een gewicht ≥40 kg), had 2/35 (6%) van deze kinderen detecteerbare antilichamen tegen mepolizumab nadat ze ten minste één dosis mepolizumab hadden gekregen. Neutraliserende antistoffen werden in één volwassen proefpersoon aangetroffen. Bij de meerderheid van de patiënten hadden antilichamen tegen mepolizumab geen waarneembare invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van mepolizumab en er waren geen aanwijzingen voor een correlatie tussen antilichaamtiters en een verandering van de hoeveelheid eosinofielen in het bloed.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van mepolizumab in de behandeling van een specifieke groep patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma werd beoordeeld in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, klinische onderzoeken met parallele groepen met een duur van 24-52 weken bij patiënten van 12 jaar en ouder. Deze patiënten hielden hun astma niet onder controle (ten minste twee ernstige exacerbaties in de voorgaande 12 maanden) met hun huidige standaardbehandeling, waaronder ten minste hoge doses inhalatiecorticosteroiden (ICS), plus (een) aanvullende onderhoudsbehandeling(en), of waren afhankelijk van systemische corticosteroiden. Aanvullende onderhoudsbehandelingen waren onder meer een langwerkende adrenerge bèta₂-agonist (LABA), leukotrienreceptorantagonisten, langwerkende muscarine-antagonisten (LAMA), theofylline en orale corticosteroiden (OCS's).

In de twee exacerbatie-onderzoeken MEA112997 en MEA115588 werden in totaal 1.192 patiënten gerekruteerd, van wie 60% vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar (bereik 12-82). Het aandeel patiënten op onderhouds-OCS was respectievelijk 31% en 24%. Patiënten dienden een geschiedenis te hebben van twee of meer ernstige astma-exacerbaties waarvoor orale of systemische behandeling met corticosteroiden nodig was in de afgelopen 12 maanden en een verminderde longfunctie op baseline (prebronchodilatoir FEV₁ van <80% bij volwassenen en <90% bij adolescenten). Het gemiddeld aantal exacerbaties in het voorafgaande jaar was 3,6 en het gemiddelde voorspelde prebronchodilatoir FEV₁ was 60%. Tijdens deze onderzoeken bleven de patiënten hun gebruikelijke astmamedicatie ontvangen.

In het orale corticosteroïdsparende onderzoek MEA115575 werden in totaal 135 patiënten gerekruteerd (van wie 55% vrouwen; gemiddelde leeftijd 50 jaar) die dagelijks behandeld werden met een OCS (5-35 mg per dag) en ICS in hoge dosis plus een aanvullend onderhoudsgeneesmiddel.

Dosisbereik-werkzaamheidsonderzoek MEA112997 (DREAM)

In MEA112997, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met parallele groepen met een duur van 52 weken bij 616 patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma liet mepolizumab na intraveneuze toediening van 75 mg, 250 mg of 750 mg in vergelijking met placebo een klinisch significante vermindering zien van astma-exacerbaties (gedefinieerd als een verslechtering van astma waarvoor het gebruik van orale/systemische corticosteroiden en/of ziekenhuisopname en/of bezoek aan de eerste hulp nodig was) (zie tabel 1).

Tabel 1: Frequentie van klinisch significante exacerbaties in week 52 in de 'intent-to-treat'-populatie

	Intraveneus mepolizumab			Placebo
	75 mg	250 mg	750 mg	

	n=153	n=152	n=156	n=155
Aantal exacerbaties/jaar	1,24	1,46	1,15	2,40
Verlaging in procenten	48%	39%	52%	
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-waarde	<0,001	<0,001	<0,001	-

Exacerbatiereductie-onderzoek (MEA115588) MENSA

MEA115588 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenteronderzoek met parallelle groepen waarin de werkzaamheid en veiligheid van mepolizumab als aanvullende behandeling werd beoordeeld bij 576 patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma, gedefinieerd als patiënten met een eosinofielentelling in het perifere bloed van groter dan of gelijk aan 150 cellen/ μ l bij het begin van de behandeling of van groter dan of gelijk aan 300 cellen/ μ l in de afgelopen 12 maanden.

Patiënten kregen een behandeling met 100 mg subcutaan toegediend mepolizumab, 75 mg intraveneus toegediend mepolizumab of placebo eenmaal per 4 weken gedurende 32 weken. Het primaire eindpunt was de frequentie van klinisch significante astma-exacerbaties; de verlagingen in beide mepolizumab-behandelarmen waren ten opzichte van placebo statistisch significant ($p < 0,001$). Tabel 2 geeft de resultaten van de primaire en secundaire eindpunten voor patiënten die werden behandeld met subcutaan mepolizumab of placebo.

Tabel 2: Resultaten van primaire en secundaire eindpunten in week 32 in de ‘intent-to-treat’-populatie (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subcutaan) n=194	Placebo n=191
Primair eindpunt		
Frequentie van klinisch significante exacerbaties		
Aantal exacerbaties per jaar	0,83	1,74
Verlaging in procenten	53%	-
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,47 (0,35, 0,64)	
p-waarde	<0,001	
Secundaire eindpunten		
Frequentie van exacerbaties waarvoor ziekenhuisopname/bezoek aan eerste hulp nodig was		
Aantal exacerbaties per jaar	0,08	0,20
Verlaging in procenten	61%	-
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,39 (0,18, 0,83)	
p-waarde	0,015	
Frequentie van exacerbaties waarvoor ziekenhuisopname nodig was		
Aantal exacerbaties per jaar	0,03	0,10
Verlaging in procenten	69%	-
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,31 (0,11, 0,91)	
p-waarde	0,034	
Prebronchodilatoir FEV₁ (in ml) in week 32		
Baseline (SD)	1.730 (659)	1.860 (631)
Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (SE)	183 (31)	86 (31)
Vershil (mepolizumab vs. placebo)	98	
95%-BI	(11, 184)	
p-waarde	0,028	
St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) in week 32		
Baseline (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Vershil (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95%-BI	(-10,2, -3,8)	
p-waarde	<0,001	

Vermindering van het aantal exacerbaties per baseline eosinofielentelling in het bloed

Tabel 3 geeft de resultaten weer van een gecombineerde analyse van de twee exacerbatie-onderzoeken (MEA112997 en MEA115588) op baseline voor het aantal eosinofielen in het bloed. Het aantal exacerbaties in de placebo-arm nam toe bij een hoger aantal eosinofielen in het bloed op baseline. Bij mepolizumab was de mate van afname hoger bij patiënten met een hoger aantal eosinofielen in het bloed.

Tabel 3: Gecombineerde analyse van het aantal klinisch significante exacerbaties voor het aantal eosinofielen in het bloed op baseline bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. n=538	Placebo n=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cellen/μl		
n	123	66
Aantal exacerbaties per jaar	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150 tot <300 cellen/μl		
n	139	86
Aantal exacerbaties per jaar	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300 tot <500 cellen/μl		
n	109	76
Aantal exacerbaties per jaar	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
\geq500 cellen/μl		
n	162	116
Aantal exacerbaties per jaar	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Orale corticosteroidenreductie-onderzoek MEA115575 (SIRIUS)

In MEA115575 werd bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma het effect beoordeeld van mepolizumab 100 mg subcutaan toegediend, op de vermindering van de behoefte aan onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden (OCS) terwijl de astmacontrole behouden blijft. Patiënten hadden een eosinofielentelling in het bloed van $\geq 150/\mu\text{l}$ op baseline of een eosinofielentelling in het bloed van $\geq 300/\mu\text{l}$ in de 12 maanden voorafgaand aan de screening. Patiënten kregen gedurende de behandelperiode eenmaal per 4 weken een behandeling met mepolizumab of placebo toegediend. Patiënten ontvingen hun bestaande astmamedicatie tijdens het onderzoek met uitzondering van hun OCS-dosis die iedere 4 weken tijdens de OCS-reductiefase (week 4-20) werd verlaagd, zolang de astmacontrole behouden bleef.

In totaal werden 135 patiënten gerekruteerd: de gemiddelde leeftijd was 50 jaar, 55% was vrouw en 48% kreeg al ten minste 5 jaar een behandeling met orale steroïden. Op baseline was de gemiddelde prednison-equivalente dosis ongeveer 13 mg per dag.

Het primaire eindpunt was de procentuele verlaging van de dagelijkse OCS-dosis (week 20-24) met behoud van astmacontrole, in gedefinieerde dosisreductiecategorieën (zie tabel 4). Vooraf gedefinieerde categorieën waren onder meer procentuele verlagingen van 90-100% tot geen verlaging van de prednison-dosis vanaf het eind van de optimaliseringsfase. De vergelijking tussen mepolizumab en placebo was statistisch significant ($p=0,008$).

Tabel 4: Resultaten van de primaire en secundaire eindpunten in MEA115575

	ITT populatie	
	Mepolizumab 100 mg (subcutaan) n=69	Placebo n=66
Primaire eindpunt		
Procentuele verlaging van OCS ten opzichte van baseline (week 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%)
Geen verlaging van OCS/gebrek aan astmacontrole/staking van behandeling	25 (36%)	37 (56%)
Oddsratio (95%-BI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-waarde	0,008	
Secundaire eindpunten (weken 20-24)		
Verlaging tot 0 mg/dag van de dagelijkse OCS-dosis	10 (14%)	5 (8%)
Oddsratio (95%-BI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-waarde	0,414	
Verlaging tot ≤5 mg/dag van de dagelijkse OCS-dosis	37 (54%)	21 (32%)
Oddsratio (95%-BI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-waarde	0,025	
Mediane procentuele verlaging van de dagelijkse OCS-dosis ten opzichte van baseline (95%-BI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Mediaan verschil (95%-BI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-waarde	0,007	

Pediatrijsche patiënten

Ernstig refractair eosinofiel astma

Aan onderzoek MEA115588 en aan het dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoek 200862 deden 34 adolescenten mee (12 tot en met 17 jaar oud). Van deze in totaal 34 patiënten: kregen er 12 placebo, 9 mepolizumab 75 mg intraveneus en 13 mepolizumab 100 mg subcutaan. In een gecombineerde analyse van deze onderzoeken werd een 40% reductie in klinisch significante exacerbaties waargenomen bij adolescenten na behandeling met mepolizumab in vergelijking met placebo (relatief risico 0,60; 95% BI: 0,17, 2,10).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane dosering bij patiënten met astma liet mepolizumab een bij benadering dosisproportionele farmacokinetiek zien over een doseringsbereik van 12,5 mg tot 250 mg.

Absorptie

Na subcutane toediening aan gezonde proefpersonen of patiënten met astma werd mepolizumab langzaam geabsorbeerd met een mediane tijd tot het bereik van de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) van 4 tot 8 dagen.

Na een enkelvoudige subcutane toediening in de buik, het bovenbeen of de arm van gezonde proefpersonen was de absolute biologische beschikbaarheid van mepolizumab respectievelijk 64%, 71% en 75%. Bij patiënten met astma bij wie mepolizumab subcutaan in de arm werd toegediend varieerde de absolute biologische beschikbaarheid van 74-80%. Na herhaalde subcutane toediening elke 4 weken is er sprake van een ongeveer tweevoudige accumulatie bij *steady-state*.

Distributie

Na een enkelvoudige intraveneuze toediening aan patiënten met astma wordt mepolizumab verdeeld in een gemiddeld distributievolume van 55 tot 85 ml/kg.

Biotransformatie

Mepolizumab is een gehumaniseerd IgG1-monoklonaal antilichaam dat door proteolytische enzymen wordt afgebroken die wijdverspreid in het lichaam voorkomen en niet beperkt zijn tot leverweefsel.

Eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze toediening aan patiënten met astma varieerde de gemiddelde systemische klaring (CL) van 1,9 tot 3,3 ml/dag/kg, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 20 dagen.

Na subcutane toediening van mepolizumab varieerde de gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 16 tot 22 dagen. In de farmacokinetische populatie-analyse was de geschatte systemische klaring van mepolizumab 3,1 ml/dag/kg.

Pediatrische patiënten

Er zijn weinig farmacokinetiekgegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie (59 patiënten met eosinofiele oesofagitis, 55 patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma). De farmacokinetiek van intraveneus mepolizumab werd beoordeeld door farmacokinetische populatie-analyse tijdens een onderzoek met pediatriche patiënten van 2-17 jaar met eosinofiele oesofagitis. De pediatriche farmacokinetiek was grotendeels voorspelbaar op basis van volwassenen, met in achtname van het lichaamsgewicht. De farmacokinetiek van mepolizumab bij adolescente proefpersonen met ernstig refractair eosinofiel astma die deelnamen aan de fase 3-onderzoeken kwam overeen met die van volwassenen (zie rubriek 4.2).

Pediatriche farmacokinetiek na subcutane toediening bij personen van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma is onderzocht in een open label, niet vergelijkend onderzoek met een duur van 12 weken. De pediatriche farmacokinetiek was grotendeels consistent met die bij volwassenen en adolescenten na correctie voor lichaamsgewicht en biologische beschikbaarheid. De absolute subcutane biologische beschikbaarheid lijkt compleet te zijn; in vergelijking hiermee werd bij volwassenen en adolescenten 76% waargenomen. Blootstelling na subcutane toediening van ofwel 40 mg (voor een gewicht < 40 kg) of 100 mg (voor een gewicht \geq 40 kg) bedroeg 1,32 en 1,97 maal de waarde die is waargenomen bij volwassenen bij een dosering van 100 mg.

Onderzoek van een 40 mg subcutaan behandelschema dat elke 4 weken is toegediend aan kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met een lichaamsgewichtbereik variërend van 15-70 kg voorspelt via farmacokinetische modellering en simulatie dat de blootstelling van dit behandelschema gemiddeld binnen 38% zal blijven van dat bij volwassenen bij een 100 mg behandelschema. Dit behandelschema wordt aanvaardbaar geacht vanwege de brede therapeutische index van mepolizumab.

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Er zijn weinig farmacokinetiekgegevens beschikbaar van oudere patiënten (≥ 65 jaar) uit het geheel van alle klinische onderzoeken (n=90). In de farmacokinetische populatie-analyse waren er echter geen aanwijzingen van een effect van leeftijd op de farmacokinetiek van mepolizumab in de leeftijdscategorie van 12 tot 82 jaar oud.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd naar het effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van mepolizumab. Op basis van de farmacokinetische populatie-analyses is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met waarden van creatinineklaring tussen 50-80 ml/min. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar van patiënten met waarden van creatinineklaring van < 50 ml/min.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd naar het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van mepolizumab. Aangezien mepolizumab wordt afgebroken door wijdverspreid aanwezige proteolytische enzymen die niet beperkt zijn tot leverweefsel, hebben veranderingen in de leverfunctie waarschijnlijk geen effect op de eliminatie van mepolizumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Omdat mepolizumab een monoklonaal antilichaam is, zijn er geen onderzoeken naar genotoxiciteit of carcinogeen potentieel uitgevoerd.

Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie of toxiciteit bij herhaalde dosering bij apen. De intraveneuze en subcutane toediening aan apen ging gepaard met verlagingen van de aantallen eosinofielen in perifere bloed en longen, zonder toxicologische bevindingen.

Van eosinofielen wordt aangenomen dat ze verband houden met immuunsysteemresponsen op bepaalde parasitaire infecties. Onderzoeken bij muizen die behandeld werden met anti-IL-5-antilichamen of die een genetisch bepaald gebrek hadden aan IL-5 of eosinofielen hebben geen verminderd vermogen aangetoond om parasitaire infecties te elimineren. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is onbekend.

Vruchtbaarheid

Er is geen verminderde vruchtbaarheid waargenomen tijdens een onderzoek naar vruchtbaarheid en algemene reproductietoxiciteit bij muizen dat werd uitgevoerd met een analoog antilichaam dat IL-5 remt bij muizen. In dit onderzoek was geen beoordeling van het werpen van jongen of functionele nakomelingen opgenomen.

Zwangerschap

Bij apen had mepolizumab geen effect op de zwangerschap of op de embryonale/foetale en postnatale ontwikkeling (waaronder die van de immunofunctie) van de jongen. Er werden geen tests uitgevoerd op inwendige of skeletmisvormingen. Gegevens van cynomolgusapen tonen aan dat mepolizumab de placenta passeert. Mepolizumabconcentraties waren bij zuigelingen ongeveer 1,2-2,4 keer hoger dan bij de moeders gedurende een aantal maanden na de bevalling en dit had geen invloed op het immuunsysteem van de zuigelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit van het gereconstitueerde geneesmiddel zijn aangetoond gedurende 8 uur bij een temperatuur beneden 30°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel direct gebruikt te worden, behalve wanneer de reconstitutiemethode het risico van microbiële besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaarcondities na reconstitutie onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze glazen (type I) injectieflacon van 10 ml met een broombutylrubberen stop en een verzegeling van grijs aluminium met een plastic flip-off-dop met 100 mg poeder voor oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten:
1 injectieflacon
Multiverpakking met 3 (3 verpakkingen van 1) injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Nucala bevat geen conserveringsmiddel. Om die reden dient de reconstitutie uitgevoerd te worden onder aseptische omstandigheden.

Instructies voor reconstitutie voor elke injectieflacon

1. **Los de inhoud van de injectieflacon op met 1,2 ml steriel water voor injectie** bij voorkeur met een spuit van 2 tot 3 ml en een 21 gauge naald. De straal steriel water moet verticaal gericht worden op het midden van de gelyofiliseerde cake. Houd de injectieflacon op kamertemperatuur tijdens de reconstitutie en draai de injectieflacon met cirkelbewegingen gedurende ongeveer 10 seconden voorzichtig rond met telkens intervallen van 15 seconden tot het poeder is opgelost.

*Opmerking: Tijdens de procedure mag de gereconstitueerde oplossing **niet worden geschud** aangezien dit ervoor kan zorgen dat de oplossing gaat schuimen of dat er neerslag ontstaat. Het oplossen is meestal gereed binnen 5 minuten nadat het steriele water is toegevoegd, maar het kan meer tijd kosten.*

2. Als een mechanisch reconstitutieapparaat ('swirler') wordt gebruikt voor de reconstitutie van Nucala kan de reconstitutie worden gedaan door ronddraaien op 450 rpm gedurende niet langer dan 10 minuten. Als alternatief is ronddraaien met 1.000 rpm gedurende niet langer dan 5 minuten toegestaan.
3. Na reconstitutie moet Nucala voor gebruik visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en helderheid. De oplossing dient helder tot opaalachtig te zijn en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin, zonder zichtbare deeltjes. Kleine luchtbelletjes worden echter verwacht en zijn aanvaardbaar. Als deeltjes in de oplossing aanwezig blijven of als de oplossing troebel of melkachtig is, moet de oplossing niet worden gebruikt.
4. De gereconstitueerde oplossing moet, als deze niet direct wordt gebruikt:
 - beschermd worden tegen zonlicht;
 - bewaard worden beneden 30°C, niet in de vriezer;
 - weggegooid worden als deze niet binnen 8 uur na reconstitutie is gebruikt.

Instructies voor toediening van de 100 mg dosering

1. Voor subcutane toediening dient bij voorkeur een 1 ml-spuit van polypropyleen met een wegwerpnaald van 21 gauge tot 27 gauge x 0,5 inch (13 mm) te worden gebruikt.
2. Trek vlak voor toediening 1 ml gereconstitueerde Nucala op. Schud de gereconstitueerde oplossing niet tijdens de procedure aangezien dit ervoor kan zorgen dat de oplossing gaat schuimen of dat er neerslag ontstaat.
3. Dien de injectie van 1 ml (overeenkomend met 100 mg mepolizumab) subcutaan toe in de bovenarm, het bovenbeen of de buik.

Instructies voor toediening van de 40 mg dosering

1. Voor subcutane toediening dient bij voorkeur een 1 ml-spuit van polypropyleen met een wegwerpnaald van 21 gauge tot 27 gauge x 0,5 inch (13 mm) te worden gebruikt.
2. Trek vlak voor toediening 0,4 ml gereconstitueerde Nucala op. Schud de gereconstitueerde oplossing niet tijdens de procedure aangezien dit ervoor kan zorgen dat de oplossing gaat schuimen of dat er neerslag ontstaat. Gooi de resterende oplossing weg.
3. Dien de injectie van 0,4 ml (overeenkomend met 40 mg mepolizumab) subcutaan toe in de bovenarm, het bovenbeen of de buik.

Weggooiën

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken
PA 19428
Verenigde Staten

of

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90
Torrile, 43056
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (INDIVIDUELE VERPAKKINGEN INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg mepolizumab (100 mg/ml na oplossen)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat en polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik na oplossen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Alleen voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1043/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MULTIVERPAKKING (3 VERPAKKINGEN MET 1 INJECTIEFLACON – MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg mepolizumab (100 mg/ml na oplossen)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat en polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen met 1) injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik na oplossen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1043/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (ALLEEN MULTIVERPAKKINGEN ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg mepolizumab (100 mg/ml na oplossen)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat en polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.
Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik na oplossen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Alleen voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1043/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie
mepolizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie mepolizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nucala en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Stapsgewijze instructies voor gebruik

1. Wat is Nucala en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nucala bevat de werkzame stof **mepolizumab**, een *monokonaal antilichaam*. Dit is een soort eiwit dat is ontwikkeld om gericht een specifieke stof in het lichaam te herkennen. Nucala wordt gebruikt voor de behandeling van **ernstig astma** bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 6 jaar.

Sommige mensen met ernstig astma hebben te veel *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) in hun bloed en longen. Deze aandoening wordt *eosinofiel astma* genoemd; het type astma dat met Nucala behandeld kan worden.

Indien u of uw kind reeds geneesmiddelen gebruikt zoals inhalatoren met hoge doses, maar u met deze geneesmiddelen uw astma niet goed onder controle krijgt, kan Nucala het aantal astma-aanvallen (exacerbaties) doen afnemen.

Als u geneesmiddelen gebruikt die *orale corticosteroiden* worden genoemd, kan Nucala ook helpen bij het verlagen van de dagelijkse dosis orale corticosteroiden die u nodig heeft voor het onder controle brengen van uw astma.

Mepolizumab, de werkzame stof in Nucala, blokkeert een eiwit dat *interleukine-5* wordt genoemd. Door het blokkeren van de werking van dit eiwit, beperkt het middel de aanmaak van meer eosinofielen in het beenmerg en verlaagt het de hoeveelheid eosinofielen in de bloedbaan en de longen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ **Neem contact op met uw arts** als u denkt dat dit voor u geldt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Verergering van de astma

Sommige mensen krijgen bijwerkingen die met astma te maken hebben of hun astma wordt erger tijdens de behandeling met Nucala.

→ **Vertel het uw arts of verpleegkundige** als uw astma nog steeds niet onder controle is of erger wordt nadat u met de Nucala-behandeling begint.

Allergische reacties en reacties op de injectieplaats

Geneesmiddelen van dit type (*monoklonale antilichamen*) kunnen ernstige allergische reacties veroorzaken wanneer ze in het lichaam worden geïnjecteerd (zie rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen').

→ **Vertel het uw arts voordat u Nucala krijgt** als u mogelijk een vergelijkbare reactie heeft gehad op een injectie of geneesmiddel.

Parasitaire infecties

Nucala kan uw weerstand verzwakken tegen infecties die door parasieten worden veroorzaakt. Als u reeds een parasitaire infectie heeft, dan moet deze behandeld worden voordat u begint met de behandeling met Nucala. Woont u in een gebied waar deze infecties vaak voorkomen of reist u naar een dergelijk gebied?

→ **Neem contact op met uw arts** als u denkt dat één van de bovenstaande punten voor u geldt.

Kinderen

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen jonger dan 6 jaar**.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nucala nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.**

Andere geneesmiddelen voor de behandeling van astma

✘ **Stop niet plotseling met het gebruik** van uw onderhoudsmedicatie voor uw astma wanneer u bent begonnen met Nucala. Deze geneesmiddelen (met name degene die *corticosteroiden* worden genoemd) moeten geleidelijk worden gestopt, onder direct toezicht van uw arts en afhankelijk van uw reactie op Nucala.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of de bestanddelen van Nucala in de moedermelk terecht kunnen komen. **Geef u borstvoeding? Dan moet u contact opnemen met uw arts** voordat u Nucala gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat de mogelijke bijwerkingen van Nucala uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zullen beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Nucala wordt door een arts, verpleegkundige of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg aan u toegediend door middel van een injectie direct onder de huid (subcutaan).

Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren is 100 mg. U krijgt iedere 4 weken 1 injectie.

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud

De aanbevolen dosering is 40 mg. U krijgt iedere 4 weken 1 injectie.

Wanneer toediening van een dosis Nucala wordt gemist

Neem zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

Stoppen van de behandeling met Nucala

De injecties van Nucala die u krijgt mag u niet stoppen, behalve als uw arts u dit adviseert. Door het onderbreken of beëindigen van de behandeling met Nucala kunnen uw astmasymptomen en astma-aanvallen (exacerbaties) terugkomen.

Als uw astmasymptomen erger worden wanneer u injecties Nucala krijgt,

→ bel uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Nucala zijn doorgaans licht tot matig ernstig van aard, maar kunnen in een enkel geval ernstig zijn.

Allergische reacties

Sommige mensen kunnen allergische of allergie-achtige reacties krijgen. Deze reacties kunnen vaak voorkomen (ze komen voor **bij maximaal 1 op de 10 personen**). Ze treden meestal binnen minuten tot uren na de injectie op, maar het kan ook een paar dagen duren voor de symptomen beginnen.

Symptomen zijn onder andere:

- beklemd gevoel in de borst, hoesten, moeilijk ademen
- flauwvallen, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd (vanwege een verlaging van de bloeddruk)
- zwelling van de oogleden, gezicht, lippen, tong of mond
- galbulten
- uitslag

→ **Zoek direct medische hulp** als u denkt dat u (of uw kind) een reactie heeft.

Als u (of uw kind) mogelijk een vergelijkbare reactie heeft gehad op een injectie of geneesmiddel,

→ vertel dit dan uw arts voordat Nucala bij u wordt toegediend.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10 personen**:

- hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10 personen**:

- luchtweginfectie met als symptomen onder meer hoesten en koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- urineweginfectie (bloed in urine, pijn bij het plassen en vaak plassen, koorts, pijn in de onderrug)
- pijn in de bovenbuik (maagpijn of ongemak in het bovenste gedeelte van de maag)
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)

- eczeem (jeukende, rode vlekken op de huid)
- reactie op de injectieplaats (pijn, roodheid, zwelling, jeuk en branderig gevoel van de huid dichtbij de plek waar de injectie is toegediend)
- rugpijn
- faryngitis (zere keel)
- nasale congestie (verstopte neus)

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij minder dan **1 op de 1.000** personen:

- ernstige allergische reacties (anafylaxie)

→ **Vertel het onmiddellijk uw arts of verpleegkundige** als u een van deze symptomen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is mepolizumab. Elke injectieflacon bevat 100 mg mepolizumab.

Na oplossen bevat elke ml oplossing 100 mg mepolizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat en polysorbaat 80.

Hoe ziet Nucala eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Nucala is een gelyofiliseerd wit poeder in een heldere, kleurloze glazen injectieflacon met een rubberen stop.

Nucala is beschikbaar in een verpakking met 1 injectieflacon of in multiverpakkingen met 3 afzonderlijke injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Currabinny

Carrigaline

County Cork

Ierland

Fabrikant

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
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: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

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 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

Slovenija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Stapsgewijze instructies voor gebruik en het hanteren, oplossen en toedienen

Nucala wordt geleverd als een gelyofiliseerd wit poeder in een injectieflacon voor eenmalig gebruik en uitsluitend voor subcutane injectie. Nucala bevat geen conserveringsmiddel. Daarom moet de reconstitutie uitgevoerd worden onder aseptische omstandigheden.

Eenmaal opgelost bevat Nucala een concentratie van 100 mg/ml mepolizumab. De oplossing voor injectie kan tussen 2°C en 30°C bewaard worden gedurende niet meer dan 8 uur. Al het ongebruikte concentraat dat of de oplossing die overblijft na 8 uur moet weggegooid worden.

De merknaam (Nucala) en het partijnummer van het toegediende geneesmiddel moeten duidelijk worden vermeld in het patiëntendossier.

Instructies voor reconstitutie voor elke injectieflacon

1. **Los de inhoud van de injectieflacon op met 1,2 ml steriel water voor injectie** bij voorkeur met een spuit van 2 tot 3 ml en een 21 gauge naald. De straal steriel water moet verticaal gericht worden op het midden van de gelyofiliseerde cake. Houd de injectieflacon op kamertemperatuur tijdens de reconstitutie en draai de injectieflacon met cirkelbewegingen gedurende ongeveer 10 seconden voorzichtig rond met telkens intervallen van 15 seconden tot het poeder is opgelost.

*Opmerking: Tijdens de procedure mag de gereconstitueerde oplossing **niet worden geschud** aangezien dit ervoor kan zorgen dat de oplossing gaat schuimen of dat er neerslag ontstaat. Het oplossen is meestal gereed binnen 5 minuten nadat het steriele water is toegevoegd, maar het kan meer tijd kosten.*

2. Als een mechanisch reconstitutieapparaat ('swirler') wordt gebruikt voor de reconstitutie van Nucala kan de reconstitutie worden gedaan door ronddraaien met 450 rpm gedurende niet langer dan 10 minuten. Als alternatief is ronddraaien met 1.000 rpm gedurende niet langer dan 5 minuten toegestaan.
3. Na reconstitutie moet Nucala voor gebruik visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en helderheid. De oplossing dient helder tot opaalachtig te zijn en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin, zonder zichtbare deeltjes. Kleine luchtbelletjes worden echter verwacht en zijn aanvaardbaar. Als deeltjes in de oplossing blijven of als de oplossing een troebel of melkachtig uiterlijk heeft, moet de oplossing niet worden gebruikt.
4. De gereconstitueerde oplossing moet, als deze niet direct wordt gebruikt:
 - beschermd worden tegen zonlicht;
 - bewaard worden beneden 30°C, niet in de vriezer;
 - weggegooid worden als deze niet binnen 8 uur na reconstitutie is gebruikt.

Instructies voor toediening van de 100 mg dosering

1. Voor subcutane toediening dient bij voorkeur een 1 ml-spuit van polypropyleen met een wegwerpnaald van 21 gauge tot 27 gauge x 0,5 inch (13 mm) te worden gebruikt.
2. Trek vlak voor toediening 1 ml gereconstitueerde Nucala op. Schud de gereconstitueerde oplossing niet tijdens de procedure aangezien dit ervoor kan zorgen dat de oplossing gaat schuimen of dat er neerslag ontstaat.
3. Dien de injectie van 1 ml (overeenkomend met 100 mg mepolizumab) subcutaan toe in de bovenarm, het bovenbeen of de buik.

Instructies voor toediening van de 40 mg dosering

1. Voor subcutane toediening dient bij voorkeur een 1 ml-spuit van polypropyleen met een wegwerpnaald van 21 gauge tot 27 gauge x 0,5 inch (13 mm) te worden gebruikt.
2. Trek vlak voor toediening 0,4 ml gereconstitueerde Nucala op. Schud de gereconstitueerde oplossing niet tijdens de procedure aangezien dit ervoor kan zorgen dat de oplossing gaat schuimen of dat er neerslag ontstaat. Gooi de resterende oplossing weg.
3. Dien de injectie van 0,4 ml (overeenkomend met 40 mg mepolizumab) subcutaan toe in de bovenarm, het bovenbeen of de buik.

Weggoien

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.