

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nucala 100 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 100 mg mepolizumab. Efter beredning innehåller 1 ml lösning 100 mg mepolizumab.

Mepolizumab är en humaniserad monoklonal antikropp framställd i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Frystorkat vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nucala är indicerat som tilläggsbehandling vid svår refraktär eosinofil astma hos vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Nucala bör förskrivas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av allvarlig refraktär eosinofil astma.

Dosering

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Rekommenderad dos för mepolizumab är 100 mg administrerat subkutant en gång var fjärde vecka.

Barn från 6 till 11 års ålder

Rekommenderad dos för mepolizumab är 40 mg administrerat subkutant en gång var fjärde vecka.

Nucala är avsett för långtidsbehandling. Behovet av fortsatt behandling ska omprövas minst en gång om året baserat på läkarens bedömning av sjukdomens svårighetsgrad och patientens kontroll över exacerbationer.

Speciella populationer

Pediatriisk population

Doseringen av Nucala till barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år med svår refraktär eosinofil astma har fastställts genom begränsade studier av effekt, farmakokinetik och farmakodynamik och stöds av modellerings- och simuleringsdata (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Nucala är endast avsett för subkutan injektion och ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal. Det kan injiceras i överarmen, låret eller buken.

Pulvret ska beredas före administrering och den färdigberedda lösningen ska användas omedelbart. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Varje injektionsflaska med Nucala ska användas till en patient och eventuellt överblivet läkemedel i injektionsflaskan ska kasseras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För att underlätta spårbarheten av biologiska läkemedel ska den administrerade produktens handelsnamn och batchnummer tydligt anges i patientjournalen.

Nucala ska inte användas för att behandla akuta astmaexacerbationer.

Astmarelaterade biverkningar eller exacerbationer kan förekomma under behandling. Patienten ska instrueras att söka läkarvård om astman kvarstår utom kontroll eller förvärras efter behandlingsstart.

Abrupt utsättning av kortikosteroider efter behandlingsstart med Nucala rekommenderas ej. Vid behov ska kortikosteroiddosen sänkas stegvis under överinseende av läkare.

Överkänslighet och reaktioner i samband med administrering

Akuta och fördröjda systemiska reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi, urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm, hypotoni), har förekommit efter administrering av Nucala. Sådana reaktioner uppstår vanligen inom några timmar efter administrering men kan i vissa fall vara fördröjda (dvs. normalt inom flera dagar). Dessa reaktioner kan uppstå för första gången efter att behandlingen har pågått under lång tid (se avsnitt 4.8).

Parasitinfektioner

Eosinofiler kan vara involverade i det immunologiska svaret på vissa maskinfektioner. Patienter med befintliga maskinfektioner ska behandlas innan behandling med Nucala påbörjas. Om patienten blir infekterad under behandling med Nucala och inte svarar på maskmedel ska temporär utsättning av Nucala övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Cytokrom P450-enzym, effluxpumpar och proteinbindningsmekanismer deltar inte i clearance av mepolizumab. Ökade nivåer av proinflammatoriska cytokiner (t.ex. IL-6), via interaktion med deras besläktade receptorer på hepatocyter, har visat sig undertrycka bildningen av CYP450-enzym och läkemedelstransportörer men förhöjningen av systemiska proinflammatoriska markörer vid svår refraktär eosinofil astma är minimal och det finns inga belägg för uttryck av IL-5-receptor-alfa på hepatocyter. Potentialen för läkemedelsinteraktioner med mepolizumab anses därför låg.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data (färre än 300 graviditeter) från användningen av mepolizumab hos gravida kvinnor.

Mepolizumab passerar placentabariären hos apor. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för human fosterskada är okänd.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användningen av Nucala under graviditet. Administrering av Nucala till gravida kvinnor ska endast övervägas om den förväntade fördelen för modern är större än den eventuella risken för fostret.

Amning

Det finns inga data vad avser utsöndring av mepolizumab i bröstmjolk. Mepolizumab utsöndrades emellertid i mjölken hos cynomulgusapor i lägre koncentrationer än 0,5 % av den påvisade koncentrationen i plasma.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Nucala efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata för människa. Djurstudier visade inte några negativa effekter på fertiliteten av läkemedel riktade mot IL-5 (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nucala har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vuxna och ungdomar

I kliniska studier på försökspersoner med svår refraktär eosinofil astma var huvudvärk, reaktioner vid injektionsstället och ryggvärk de vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling.

Tabell över biverkningar

Försökspersonerna var totalt 896 vuxna och 19 ungdomar med svår refraktär eosinofil astma och fick antingen en subkutan eller en intravenös dos mepolizumab under tre placebokontrollerade kliniska studier som pågick i 24 till 52 veckor. Tabellen nedan presenterar biverkningarna från de två placebokontrollerade studierna på patienter som fick mepolizumab 100 mg subkutant (n=263).

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd

frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nedre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion Faryngit	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (systemallergiska)* Anafylaxi**	Vanliga Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nästäppa	Vanliga
Magtarmkanalen	Övre buksmärta	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Eksem	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggvärk	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Administreringsrelaterade reaktioner (systemiska icke-allergiska)*** Lokala reaktioner vid injektionsstället Pyrexia	Vanliga

* Systemiska reaktioner inklusive överkänslighet har rapporterats med en samlad incidens som är jämförbar med den för placebo. Se avsnitt 4.4 för exempel på rapporterade manifestationer och beskrivning av tid till debut.

** Från spontanrapportering efter marknadsföring.

*** De vanligaste manifestationerna i samband med rapporter av systemiska, icke-allergiska administreringsrelaterade reaktioner var hudutslag, värmevallningar, myalgi. Dessa manifestationer var mindre vanliga och rapporterades av <1 % av försökspersonerna som fick 100 mg mepolizumab subkutant.

Beskrivning av valda biverkningar

Lokala reaktioner vid injektionsstället

I 2 placebokontrollerade studier var incidensen av lokala reaktioner vid injektionsstället med 100 mg mepolizumab subkutant och placebo 8 % respektive 3 %. Dessa händelser var samtliga icke allvarliga, lindriga till måttliga i intensitet och flertalet försvann inom några dagar. Lokala reaktioner vid injektionsstället förekom främst i början av behandlingen och inom de första 3 injektionerna, med färre rapporter vid efterföljande injektioner. De vanligaste manifestationer som rapporterades för dessa händelser var smärta, erytem, svullnad, klåda och sveda.

Pediatrik population

Hos totalt 37 ungdomar (i åldern 12 till 17 år) rekryterade till fyra placebokontrollerade studier (25 behandlade med mepolizumab intravenöst eller subkutant) som pågick i 24 eller 52 veckor och hos totalt 36 pediatrika patienter (i åldern 6 till 11 år) som fick mepolizumab subkutant i 12 veckor i en öppen studie utan kontroller, var biverkningsprofilen likartad den som ses hos vuxna. Inga ytterligare biverkningar identifierades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering av mepolizumab.

Engångsdoser på upp till 1500 mg administrerades intravenöst utan tecken på dosrelaterad toxicitet i en klinisk studie på patienter med eosinofil sjukdom.

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av mepolizumab. Vid överdosering ska patienten ges understödande behandling med lämplig övervakning efter behov.

Fortsatt behandling ska ges enligt kliniska indikationer eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, där sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, övriga systemiska medel för obstruktiva lungsjukdomar, ATC-kod: R03DX09.

Verkningsmekanism

Mepolizumab är en humaniserad monoklonal antikropp (IgG1 kappa) som är riktad mot humant interleukin-5 (IL-5) med hög affinitet och specificitet. IL-5 är det cytokin som spelar den viktigaste rollen för eosinofilers tillväxt och differentiering, rekrytering, aktivering och överlevnad. Mepolizumab hämmar IL-5:s biologiska aktivitet med nanomolär potens genom att blockera bindningen av IL-5 till alfakedjan hos IL-5-receptorkomplexet som uttrycks på eosinofilers cellyta, hämmar därigenom IL-5-signalering vilket minskar produktion och överlevnad av eosinofiler.

Farmakodynamisk effekt

Efter en dos om 100 mg administrerad subkutant var 4:e vecka i 32 veckor till patienter med svår refraktär eosinofil astma (vuxna/ungdomar) minskade eosinofilantalet i blodet från ett geometriskt medelvärde vid baslinjen på 290 till 40 celler/ μ l vecka 32 (N=182), en minskning med 84 % jämfört med placebo.

Hos barn i åldern 6 till 11 år med svår refraktär eosinofil astma som fick mepolizumab subkutant var 4:e vecka i 12 veckor hade eosinofilantalet i blodet vecka 12 minskat från ett geometriskt medelvärde vid baslinjen på 386 till 42 celler/ μ l (n=22) efter 40 mg (för en vikt < 40kg) och på 331 till 55 celler/ μ l (n=10) efter 100 mg (för en vikt \geq 40 kg), en minskning från baslinjen med 89 % respektive 83 %.

Minskningar i denna storleksordning observerades hos vuxna, ungdomar och barn inom 4 veckors behandling.

Immunogenicitet

Som förväntat med tanke på de potentiellt immunogena egenskaperna hos protein- och peptidläkemedel kan patienter utveckla antikroppar mot mepolizumab efter behandling. I de placebokontrollerade studierna hade 15/260 (6 %) försökspersoner, vuxna och ungdomar, behandlade med dosen 100 mg subkutant påvisbara antikroppar mot mepolizumab efter att ha fått minst en dos mepolizumab. Efter att ha fått minst en dos mepolizumab hade 2/35 (6 %) barn i åldern 6 till 11 år med svår refraktär eosinofil astma behandlade med antingen 40 mg subkutant (för en vikt <40 kg) eller 100 mg subkutant (för en vikt \geq 40 kg) påvisbara antikroppar mot mepolizumab. Neutraliserande antikroppar påvisades hos en vuxen försöksperson.

Antikroppar mot mepolizumab påverkade inte märkbart farmakokinetiken och farmakodynamiken för mepolizumab hos majoriteten av patienterna och det fanns inga tecken på ett samband mellan antikroppstitrar och förändring av eosinofilantalet i blodet.

Klinisk effekt

Effekten av mepolizumab vid behandling av en selekterad grupp patienter med svår refraktär eosinofil astma utvärderades i 3 randomiserade, dubbelblinda, kliniska parallellgruppsstudier som pågick i 24-52 veckor på patienter i åldern 12 år och äldre. Antingen förblev dessa patienter okontrollerade (minst två svåra exacerbationer under de senaste 12 månaderna) på sin aktuella standardbehandling som minst inkluderade högdosbehandling med inhalerade kortikosteroider (ICS) plus ytterligare underhållsbehandling(ar) eller så var de beroende av systemiska kortikosteroider. Ytterligare underhållsbehandlingar inkluderade långverkande beta₂-adrenerga agonister (LABA), leukotrienmodifierare, långverkande muskarinantagonister (LAMA), teofyllin och orala kortikosteroider (OCS).

De två exacerbationsstudierna MEA1122997 och MEA115588 rekryterade totalt 1 192 patienter, 60 % kvinnor med en genomsnittlig ålder på 49 år (intervall 12-82). Andelen patienter på underhålls-OCS var 31 % respektive 24 %. Patienterna måste ha haft minst två eller fler svåra astmaexacerbationer som krävde oral eller systemisk kortikosteroidbehandling under de senaste 12 månaderna och nedsatt lungfunktion vid baslinjen (FEV₁ <80 % före bronkvidgare hos vuxna och <90 % hos ungdomar) Genomsnittligt antal exacerbationer under föregående år var 3,6 och genomsnittlig förväntad FEV₁ före bronkvidgare var 60 %. Under dessa studiers gång fortsatte patienterna med sina astmaläkemedel.

Studien MEA115575, som undersökte möjligheten att minska användningen av orala kortikosteroider, rekryterade totalt 135 patienter (55 % var kvinnor, genomsnittlig ålder 50 år) som behandlades dagligen med OCS (5-35 mg per dag) och högdos-ICS plus ett ytterligare underhållsläkemedel.

Dos-effektstudie MEA112997 (DREAM)

I MEA112997, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 52-veckors multicenterstudie med parallella grupper på 616 patienter med svår refraktär eosinofil astma, minskade mepolizumab signifikant kliniskt signifikanta astmaexacerbationer (definierade som försämring av astma som kräver användning av orala/systemiska kortikosteroider och/eller sjukhusinläggning och/eller besök på akutmottagning) jämfört med placebo när det administrerades i doser om 75 mg, 250 mg eller 750 mg intravenöst (se tabell 1).

Tabell 1: Frekvens av kliniskt signifikanta exacerbationer vecka 52 i intent-to-treat-populationen

	Intravenöst mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Exacerbationsfrekvens/ år	1,24	1,46	1,15	2,40
Procentuell minskning	48 %	39 %	52 %	
Frekvenskvot (95 % CI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-värde	<0,001	<0,001	<0,001	-

Exacerbationsminskningsstudien MENSA (MEA115588)

MEA115588 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper som utvärderade effekt och säkerhet för mepolizumab som tilläggsbehandling hos 576 patienter med svår refraktär eosinofil astma definierad som ett eosinofilantal i perifert blod på minst 150 celler/μl vid behandlingsstart eller minst 300 celler/μl under de senaste 12 månaderna.

Patienterna fick 100 mg mepolizumab administrerat subkutant, 75 mg mepolizumab administrerat intravenöst eller placebo en gång var 4:e vecka under 32 veckor. Det primära effektmåttet var frekvensen av kliniskt signifikanta astmaexacerbationer. Sänkningarna för de båda mepolizumab-behandlingsarmarna var statistiskt signifikant jämfört med placebo ($p < 0,001$). Tabell 2 visar resultaten för det primära effektmåttet och de sekundära effektmåten för patienter behandlade med subkutant mepolizumab eller placebo.

Tabell 2: Resultat för primärt och sekundära effektmått vecka 32 i intent-to-treat-populationen (MEA115588)

	Mepolizumab (100 mg s.c.) N=194	Placebo N=191
Primärt effektmått		
Frekvens av kliniskt signifikanta exacerbationer		
Exacerbationsfrekvens per år	0,83	1,74
Procentuell minskning	53 %	-
Frekvenskvot (95 % CI)	0,47 (0,35, 0,64)	
p-värde	<0,001	
Sekundära effektmått		
Frekvens av exacerbationer som kräver sjukhusinläggning/besök på akutmottagning		
Exacerbationsfrekvens per år	0,08	0,20
Procentuell minskning	61 %	-
Frekvenskvot (95 % CI)	0,39 (0,18, 0,83)	
p-värde	0,015	
Frekvens av exacerbationer som kräver sjukhusinläggning		
Exacerbationsfrekvens per år	0,03	0,10
Procentuell minskning	69 %	-
Frekvenskvot (95 % CI)	0,31 (0,11, 0,91)	
p-värde	0,034	
FEV₁(ml) före bronkvidgare vecka 32		
Baslinje	1 730 (659)	1 860 (631)
Genomsnittlig förändring från baslinjen (SE)	183 (31)	86 (31)
Skillnad (mepolizumab mot placebo)	98	
95 % CI	(11, 184)	
p-värde	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) vecka 32		
Baslinje (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Genomsnittlig förändring från baslinjen (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Skillnad (mepolizumab mot placebo)	-7,0	
95 % CI	(-10,2, -3,8)	
p-värde	<0,001	

Minskning av exacerbationsfrekvens per eosinofilantal i blodet vid baslinjen

Tabell 3 visar resultaten av en kombinerad analys av de två exacerbationsstudierna (MEA112997 och MEA115588) per eosinofilantal i blodet vid baslinjen. Exacerbationsfrekvensen i placeboarmen ökade med stigande eosinofilantal i blodet vid baslinjen. Sänkningen av frekvensen med mepolizumab var större hos patienter med högre eosinofilantal i blodet.

Tabell 3: Kombinerad analys av frekvensen av klinisk signifikanta exacerbationer per eosinofilantal i blodet vid baslinjen hos patienter med svår refraktär eosinofil astma

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 celler/μl		
n	123	66
Exacerbationsfrekvens per år	1,16	1,73
Mepolizumab jämfört med placebo		
Frekvenskvot (95 % CI)	0,67 (0,46;0,98)	---
150 till <300 celler/μl		
n	139	86
Exacerbationsfrekvens per år	1,01	1,41
Mepolizumab jämfört med placebo		
Frekvenskvot (95 % CI)	0,72 (0,47;1,10)	---
300 till <500 celler/μl		
n	109	76
Exacerbationsfrekvens per år	1,02	1,64
Mepolizumab jämfört med placebo		
Frekvenskvot (95 % CI)	0,62 (0,41;0,93)	---
\geq500 celler/μl		
n	162	116
Exacerbationsfrekvens per år	0,67	2,49
Mepolizumab jämfört med placebo		
Frekvenskvot (95 % CI)	0,27 (0,19;0,37)	---

Studie av minskning av orala kortikosteroider MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 utvärderade effekten av mepolizumab 100 mg administrerat subkutant avseende minskning av behovet av underhållsbehandling med orala kortikosteroider (OCS) med bibehållen astmakontroll hos försökspersoner med svår refraktär eosinofil astma. Patienterna hade ett eosinofilantal i blod på \geq 150/ μ l vid baslinjen eller ett eosinofilantal i perifert blod på \geq 300/ μ l under de senaste 12 månaderna före screening. Patienterna gavs behandling med mepolizumab eller placebo en gång var 4:e vecka under behandlingsperioden. Patienterna fortsatte med sin befintliga astmabehandling under studien med undantag av OCS-dosen som minskades var 4:e vecka under OCS-minskningsfasen (vecka 4-20) så länge som astmakontrollen bibehölls.

Totalt 135 patienter rekryterades: genomsnittlig ålder var 50 år, 55 % var kvinnor, 48 % hade fått oral steroidbehandling i minst 5 år. Genomsnittlig dos vid baslinjen motsvarade cirka 13 mg prednison per dag.

Det primära effektmåttet var procentuell minskning av daglig OCS-dos (vecka 20-24) med bibehållen astmakontroll per definierade dosminskningskategorier (se tabell 4). Fördefinierade kategorier var procentuell minskning från 90-100 % ned till ingen minskning av prednison dosen i slutet av optimeringsfasen. Jämförelsen mellan mepolizumab och placebo var statistiskt signifikant ($p=0,008$).

Tabell 4: Resultat för primärt och sekundära effektmått i MEA115575)

	Mepolizumab	Placebo
--	-------------	---------

	100 mg (subkutant) N=69	N=66
Primärt effektmått		
Procentuell minskning av OCS från baslinjen (vecka 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 minskning av OCS/bristande astmakontroll/behandlingsavbr ott	25 (36 %)	37 (56 %)
Oddsquot (95 % CI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-värde	0,008	
Sekundära effektmått (vecka 20-24)		
Minskning av daglig OCS-dos till 0 mg/d	10 (14 %)	5 (8 %)
Oddsquot (95 % CI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-värde	0,414	
ITT-population		
	Mepolizumab 100 mg (subkutant) N=69	Placebo N=66
Minskning av daglig OCS-dos till ≤5 mg/dag	37 (54 %)	21 (32 %)
Oddsquot (95 % CI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-värde	0,025	
Medianvärde för % minskning av daglig OCS-dos från baslinjen (95 % CI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Medianskillnad (95 % CI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-värde	0,007	

Pediatrik population

Svår refraktär eosinofil astma

I MEA 115588 och i den dubbelblinda placebokontrollerade studien 200862 deltog 34 ungdomar (12 till 17 år). Av dessa 34 försökspersoner fick 12 placebo, 9 fick mepolizumab 75 mg intravenöst och 13 fick 100 mg subkutant. I en kombinerad analys av dessa studier observerades en 40-procentig minskning av kliniskt signifikanta exacerbationer hos ungdomar efter behandling med mepolizumab jämfört med placebo (frekvenskvot 0,60; 95% CI 0,17 till 2,10).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter subkutan dosering till patienter med astma uppvisade mepolizumab en ungefärligt dosproportionell farmakokinetik i dosintervallet 12,5 mg till 250 mg.

Absorption

Efter subkutan administrering till friska försökspersoner eller patienter med astma absorberades mepolizumab långsamt med en mediantid till maximal plasmakoncentration (T_{max}) i intervallet 4 till 8 dagar. Efter subkutan administrering av en engångsdos i buken, låret eller armen på friska försökspersoner var mepolizumabs biotillgänglighet 64 %, 71 % respektive 75 %. Hos patienter med astma låg den absoluta biotillgängligheten för mepolizumab administrerat subkutant i armen i intervallet 74-80 %. Efter upprepad subkutan administrering var 4:e vecka föreligger en ungefär tvåfaldig ackumulering vid steady state.

Distribution

Efter intravenös administrering av en engångsdos till patienter med astma distribueras mepolizumab till en genomsnittlig distributionsvolym på 55 till 85 ml/kg.

Metabolism

Mepolizumab är en humaniserad IgG1 monoklonal antikropp som bryts ned av proteolytiska enzymer som finns i många kroppsvävnader och är inte begränsade till levervävnad.

Eliminering

Efter intravenös administrering av en engångsdos till patienter med astma låg genomsnittligt systemiskt clearance (CL) i intervallet 1,9 till 3,3 ml/dag/kg med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 20 dagar. Efter subkutan administrering av mepolizumab låg den genomsnittliga terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) i intervallet 16 till 22 dagar. I den populationsfarmakokinetiska analysen var beräknat systemiskt clearance för mepolizumab 3,1 ml/dag/kg.

Pediatrik population

Det finns begränsade farmakokinetiska data tillgängliga för den pediatrika populationen (59 försökspersoner med eosinofil esofagit, 55 försökspersoner med svår refraktär eosinofil astma). Farmakokinetiken för intravenöst mepolizumab utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys i en pediatrik studie som utfördes på försökspersoner i åldern 2-17 år med eosinofil esofagit. Pediatrik farmakokinetik kunde i stort sett predikteras från vuxna efter att hänsyn tagits till kroppsvikten. Mepolizumabs farmakokinetik hos tonåriga försökspersoner med svår refraktär eosinofil astma som deltog i fas 3-studierna överensstämde med den för vuxna (se avsnitt 4.2).

Pediatrik farmakokinetik efter subkutan administrering till försökspersoner i åldern 6 till 11 år med svår refraktär eosinofil astma undersöktes i en öppen icke-kontrollerad studie som pågick i 12 veckor. Farmakokinetiken hos barn överensstämde i stort sett med den hos vuxna och ungdomar efter att hänsyn tagits till kroppsvikt och biotillgänglighet. Den absoluta subkutana biotillgängligheten förefaller vara fullständig jämfört med den på 76 % som observeras hos vuxna och ungdomar. Exponeringen efter subkutan administrering av antingen 40 mg (för en vikt <40 kg) eller 100 mg (för en vikt \geq 40 kg) var 1,32 respektive 1,97 gånger den som observerades hos vuxna vid 100 mg.

Undersökning av en doseringsregim med 40 mg subkutant var 4:e vecka till barn i åldern 6 till 11 år över ett viktintervall på 15–70 kg med farmakokinetisk modellering och simulering predikterar att exponeringen med denna doseringsregim i genomsnitt skulle ligga inom 38 % av den för vuxna vid 100 mg. Denna doseringsregim anses acceptabel på grund av mepolizumabs breda terapeutiska index.

Särskilda populationer

Äldre patienter (\geq 65 år)

Det finns begränsade farmakokinetiska data tillgängliga för äldre patienter (\geq 65 år) från samtliga kliniska studier (N=90). I den populationsfarmakokinetiska analysen fanns det emellertid ingenting som tydde på att åldern har någon effekt på farmakokinetiken för mepolizumab i åldersintervallet 12 till 82 år.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för mepolizumab. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser behövs ingen dosjustering hos patienter med kreatininclearance mellan 50 och 80 ml/min. Det finns begränsade data tillgängliga för patienter med kreatininclearance <50 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för mepolizumab. Eftersom mepolizumab bryts ned av proteolytiska enzymer som finns i många kroppsvävnader och inte är begränsade till levervävnad, är det inte sannolikt att förändrad leverfunktion har någon effekt på elimineringen av mepolizumab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eftersom mepolizumab är en monoklonal antikropp har inga gentoxicitets- eller karcinogenicitetsstudier utförts.

Toxikologi och/eller farmakologi hos djur

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet på apor visade inte några särskilda risker för människa. Intravenös och subkutan administrering till apor var förenad med minskningar av eosinofilalet i perifert blod och lungor utan några toxikologiska fynd.

Eosinofiler anses delta i immunsystemsvaret på vissa parasitinfektioner. Studier som utförts på mus behandlade med anti-IL-5-antikroppar eller med genetisk brist på IL-5 eller eosinofiler har inte visat nedsatt förmåga att övervinna parasitinfektioner. Betydelsen av dessa fynd för människan är okänd.

Fertilitet

Ingen nedsättning av fertiliteten observerades i en studie av fertilitets- och allmän reproduktionstoxicitet på mus utförd med en analog antikropp som hämmar IL-5 hos mus. Denna studie inkluderade inte någon utvärdering av kullarna eller funktionell bedömning av avkomman.

Graviditet

Hos apor hade mepolizumab ingen effekt på dräktighet eller på embryonal/fetal eller postnatal utveckling (inklusive immunfunktionen) hos avkomman. Inga undersökningar av förekomsten av invärtes missbildningar eller skelettmisbildningar utfördes. Data för cynomolgusapa visar att mepolizumab passerade placenta. Koncentrationerna av mepolizumab var cirka 1,2-2,4 gånger högre hos ungarna än hos moderdjuren under flera månader post partum och påverkade inte ungarnas immunsystem.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Dibasiskt natriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats hos det färdigberedda läkemedlet i 8 timmar vid förvaring under 30 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart om inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontamination. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar, färglös 10 ml injektionsflaska av typ 1-glas med brombutylgummipropp och grå aluminiumförsegling med snäpplock av plast innehållande 100 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska för engångsbruk

Flerpack innehållande 3 (3 förpackningar med 1) injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Nucala innehåller inte konserveringsmedel och beredning ska därför ske under aseptiska förhållanden.

Anvisningar för beredning av varje injektionsflaska

1. **Bered innehållet i injektionsflaskan med 1,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor** lämpligen med en 2-3 ml spruta och en 21 gauge kanyl. Strålen av sterilt vatten ska riktas vertikalt mot mitten av den frystorkade kakan. Låt injektionsflaskan stå i rumstemperatur under beredning, snurra injektionsflaskan varsamt i 10 sekunder med en cirkelrörelse i 15-sekundersintervall tills pulvret har lösts upp.

Obs! Lösningen får inte skakas under beredningen eftersom detta kan leda till skumbildning eller utfällning. Pulvret har normalt lösts upp inom 5 minuter efter att sterilt vatten tillsatts men det kan ta längre tid.

2. Om en mekanisk apparat för rekonstituering (virvelblandare) används till att bereda Nucala kan beredning ske med 450 rpm under högst 10 minuter. Alternativt kan beredning i virvelblandare vid 1000 rpm i högst 5 minuter accepteras.
3. Efter beredning ska Nucala inspekteras visuellt med avseende på partiklar och klarhet före användning. Lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande, färglös till ljust gul eller ljust brun och fri från synliga partiklar. Emellertid är små luftbubblor att förvänta och acceptabla. Om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig eller mjölkaktig, ska den inte användas.
4. Om den färdigberedda lösningen inte används omedelbart måste den:
 - Skyddas mot solljus.
 - Förvaras under 30 °C och inte frysas.
 - Kasseras om den inte har använts inom 8 timmar från beredning.

Anvisningar för administrering av dosen 100 mg

1. Vid subkutan administrering bör helst en 1 ml polypropenspruta försedd med en engångskanyl 21 gauge-27 gauge x 13 mm (0,5 tum) användas.
2. Dra upp 1 ml beredd Nucala alldeles före administrering. Skaka inte den beredda lösningen under proceduren eftersom detta kan leda till skumbildning eller utfällning.
3. Administrera 1 ml-injektionen (motsvarande 100 mg mepolizumab) subkutant i överarmen, låret eller buken.

Anvisningar för administrering av dosen 40 mg

1. Vid subkutan administrering bör helst en 1 ml polypropenspruta försedd med en engångskanyl 21 gauge-27 gauge x 13 mm (0,5 tum) användas.
2. Dra upp 0,4 ml beredd Nucala alldeles före administrering. Skaka inte den beredda lösningen under proceduren eftersom detta kan leda till skumbildning eller utfällning.
3. Administrera 0,4 ml-injektionen (motsvarande 40 mg mepolizumab) subkutant i överarmen, låret eller buken.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 02 December 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
USA

eller

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90,
Torriale, 43056,
Italien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (ENSKILDA FÖRPACKNINGAR MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nucala 100 mg pulver till injektionsvätska, lösning
mepolizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 100 mg mepolizumab (100 mg/ml efter beredning)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sackaros, dibasiskt natriumfosfatheptahydrat och polysorbat 80

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Subkutan användning efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd,
Currabinny
Carrigaline
Co. Cork
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1043/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL FLERPACK (3 FÖRPACKNINGAR MED 1 INJEKTIONSFLASKA – MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nucala 100 mg pulver till injektionsvätska, lösning
mepolizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 100 mg mepolizumab (100 mg/ml efter beredning)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sackaros, dibasiskt natriumfosfatheptahydrat och polysorbat 80

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
Multipack: 3 (3 förpackningar om 1) injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd,
Currabinny
Carrigaline
Co. Cork
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1043/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (ENDAST FLERPACK UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nucala 100 mg pulver till injektionsvätska, lösning
mepolizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 100 mg mepolizumab (100 mg/ml efter beredning)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sackaros, dibasiskt natriumfosfatheptahydrat och polysorbat 80

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Del i flerpack, får ej säljas separat.
Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd,
Currabinny
Carrigaline
Co. Cork
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1043/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nucala 100 mg pulver till injektionsvätska, lösning
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Nucala 100 mg pulver till injektionsvätska, lösning mepolizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Nucala är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Nucala
3. Hur du använder Nucala
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nucala ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Steg-för-steg-anvisningar

1. Vad Nucala är och vad det används för

Nucala innehåller den aktiva substansen **mepolizumab**, en *monoklonal antikropp*, en typ av protein som är konstruerat för att känna igen en specifik målsubstans i kroppen. Det används för att behandla **svår astma** hos vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder.

Vissa människor med svår astma har för många *eosinofiler* (en typ av vita blodkroppar) i blodet och lungorna. Denna sjukdom kallas *eosinofil astma* – den typ av astma som Nucala kan behandla.

Nucala kan minska antalet astmaanfall om du eller ditt barn redan använder inhalationsläkemedel i hög dos men ändå inte har god kontroll över din astma.

Om du tar läkemedel som kallas *oral kortikosteroider* kan Nucala också bidra till att minska den dos som behövs för att kontrollera din astma.

Mepolizumab, den aktiva substansen i Nucala, blockerar proteinet *interleukin-5*. Genom att blockera effekten av detta protein begränsar det produktionen av fler eosinofiler i benmärgen och minskar antalet eosinofiler i blodet och lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Nucala

Använd inte Nucala:

- om du är **allergisk** mot mepolizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

→ **Råd gör med läkare** om du tror att detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Försämrad astma

Vissa människor får astmarelaterade biverkningar eller också kan deras astma förvärras under behandling med Nucala.

- **Tala om för läkare eller sjuksköterska** om du inte får kontroll över astman eller om astman förvärras efter att du påbörjat behandlingen med Nucala.

Allergiska reaktioner och reaktioner vid injektionsstället

Läkemedel av denna typ (*monoklonala antikroppar*) kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner när de injiceras i kroppen (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".)

Om du har haft en liknande reaktion mot någon injektion eller något läkemedel,

- **tala om det för läkaren innan du ges Nucala.**

Parasitinfektioner

Nucala kan försvaga din motståndskraft mot infektioner orsakade av parasiter. Om du redan har en parasitinfektion ska den behandlas innan du påbörjar behandling med Nucala. Om du bor i en region där sådana infektioner är vanliga eller om du reser till en sådan region:

- **rådgör med läkare** om du tror att något av detta kan gälla dig.

Barn

Detta läkemedel är inte avsett för användning till **barn under 6 år**.

Andra läkemedel och Nucala

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Andra läkemedel mot astma

- ✗ **Sluta inte plötsligt att ta** dina förebyggande läkemedel mot astma när du har börjat med Nucala. Sådana läkemedel (särskilt så kallade *kortikosteroider*) måste sättas ut stegvis under överinseende av läkare och beroende på hur du svarar på Nucala.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, **rådfråga läkare** innan du använder detta läkemedel.

Det är inte känt om innehållsämnen i Nucala kan passera över i bröstmjölk. **Om du ammar måste du rådfråga läkare** innan du använder Nucala.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att din förmåga att köra bil eller använda maskiner påverkas av de biverkningar som Nucala kan orsaka.

3. Hur du använder Nucala

En läkare, sjuksköterska eller annan vårdpersonal ger dig Nucala som en injektion alldeles under huden (subkutan injektion).

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar är 100 mg. Du kommer att få 1 injektion var fjärde vecka.

Barn från 6 till 11 års ålder

Rekommenderad dos är 40 mg. Du kommer att få 1 injektion var fjärde vecka.

Om du har glömt en dos av Nucala

Kontakta läkaren eller sjukhuset snarast möjligt för att boka ett nytt besök.

Behandlingsstopp med Nucala

Sluta inte att få injektioner med Nucala om inte din läkare råder dig att göra det. Om du avbryter eller slutar behandlingen med Nucala kan dina astmasymtom och astmaanfall komma tillbaka.

Om dina astmasymtom förvärras medan du får injektioner med Nucala:

→ Kontakta läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna av Nucala är vanligen lätta till måttliga men kan ibland vara allvarliga.

Allergiska reaktioner

Vissa personer kan få allergiska eller allergiliknande reaktioner. Sådana reaktioner kan vara vanliga (de kan förekomma hos **upp till 1 av 10 personer**). De inträffar vanligen inom några minuter till timmar efter injektionen men symtomen kan ibland komma upp till flera dagar senare.

Symtomen kan vara:

- tryckkänsla över bröstet, hosta, andningssvårigheter
- svimning, yrsel, karusellkänsla (på grund av blodtrycksfall)
- svullnad av ögonlocken, ansiktet, läpparna, tungan eller munnen
- nässelfeber
- hudutslag.

→ **Sök omedelbart läkare** om du tror att du (eller ditt barn) har en reaktion.

Om du (eller ditt barn) har haft en liknande reaktion mot någon injektion eller något läkemedel,

→ **tala om det för läkaren innan du ges Nucala.**

Andra biverkningar inkluderar:

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer:

- huvudvärk.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer:

- infektion i bröstet – symtomen kan inkludera hosta och feber (hög kroppstemperatur)
- urinvägsinfektion (blod i urinen, smärtsamma och täta blåstömningar, feber, smärta i ländryggen)
- övre buksmärta (magont eller obehag i övre delen av magen)
- feber (hög kroppstemperatur)
- eksem (kliande röda fläckar på huden)
- reaktion vid injektionsstället (smärta, rodnad, svullnad, klåda och sveda i huden i området där injektionen gavs)
- ryggvärk
- faryngit (halsont)
- nästäppa.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** personer:

- Allvarlig allergisk reaktion (*anafylaxi*)

→ **Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska** om du får något av dessa symtom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nucala ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är mepolizumab. En injektionsflaska innehåller 100 mg mepolizumab. Efter beredning innehåller varje ml vätska 100 mg mepolizumab.

Övriga innehållsämnen är sackaros, dibasiskt natriumfosfatheptahydrat och polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Nucala är ett sterilt, frystorkat vitt pulver förpackat i en injektionsflaska av klart, färglöst glas med en gummipropp.

Nucala finns i förpackningar som innehåller 1 injektionsflaska eller i flerpack med 3 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irland

Tillverkare

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Steg-för-steg-anvisningar för användning och hantering, beredning och administrering

Nucala tillhandahålls som ett frystorkat vitt pulver i en injektionsflaska för engångsbruk endast för subkutan användning. Nucala innehåller inte konserveringsmedel, och beredning ska därför ske under aseptiska förhållanden.

Efter beredning innehåller Nucala en koncentration på 100 mg/ml mepolizumab. Injektionsvätskan, lösningen, kan förvaras vid 2-30 °C i högst 8 timmar. Efter 8 timmar måste allt oanvänt koncentrat eller överbliven lösning kasseras.

Den administrerade produktens handelsnamn (Nucala) och batchnummer ska anges tydligt i patientjournalen.

Anvisningar för beredning av varje injektionsflaska

1. **Bered innehållet i injektionsflaskan med 1,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor** föredragsvis med en 2-3 ml spruta och en 21 gauge kanyl. Strålen av sterilt vatten ska riktas vertikalt mot mitten av den frystorkade kakan. Låt injektionsflaskan stå i rumstemperatur under beredning, snurra injektionsflaskan varsamt i 10 sekunder med en cirkelrörelse i 15-sekundersintervall tills pulvret har lösts upp.

Obs! Lösningen får inte skakas under beredningen eftersom detta kan leda till skumbildning eller utfällning. Pulvret har normalt lösts upp inom 5 minuter efter att sterilt vatten tillsatts men det kan ta längre tid.

2. Om en mekanisk apparat (virvelblandare) används till att bereda Nucala kan beredning ske med 450 rpm under högst 10 minuter. Alternativt kan beredning i virvelblandare vid 1000 rpm i högst 5 minuter accepteras.
3. Efter beredning ska Nucala inspekteras visuellt med avseende på partiklar och klarhet före användning. Lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande, färglös till ljus gul eller ljus brun och fri från synliga partiklar. Emellertid är små luftbubblor att förvänta och acceptabla. Om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig eller mjölkaktig, ska den inte användas.
4. Om den färdigberedda lösningen inte används omedelbart måste den:
 - Skyddas mot solljus.
 - Förvaras vid högst 30 °C och inte frysas.
 - Kasseras om den inte har använts inom 8 timmar från beredning.

Anvisningar för administrering av dosen 100 mg

1. Vid subkutan administrering bör helst en 1 ml polypropylenspruta försedd med en engångskanyl 21 gauge-27 gauge x 13 mm (0,5 tum) användas.
2. Dra upp 1 ml beredd Nucala alldeles före administrering. Skaka inte den beredda lösningen under proceduren eftersom detta kan leda till skumbildning eller utfällning.
3. Administrera 1 ml-injektionen (motsvarande 100 mg mepolizumab) subkutant i överarmen, låret eller buken.

Anvisningar för administrering av dosen 40 mg

1. Vid subkutan administrering bör helst en 1 ml polypropylenspruta försedd med en engångskanyl 21 gauge-27 gauge x 13 mm (0,5 tum) användas.
2. Dra upp 0,4ml beredd Nucala alldeles före administrering. Skaka inte den beredda lösningen under proceduren eftersom detta kan leda till skumbildning eller utfällning.
3. Administrera 0,4 ml-injektionen (motsvarande 40 mg mepolizumab) subkutant i överarmen, låret eller buken.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.