

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver 1 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af mepolizumabi.

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af mepolizumabi.

Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg af mepolizumabi.

Mepolizumab er einstofna mannaaðlagað mótefni framleitt í eggjastokkafrumum kínerskra hamstra með raðbrigðærfdætni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær til ópallýsandi, litlaus til fölgul eða fölbrún lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Nucala er ætlað sem viðbótarmeðferð við alvarlegum þrálátum rauðkyrningaastma hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Nucala er ætlað sem viðbótarmeðferð ásamt barksterum í nef við meðferð hjá fullorðnum með svæsna langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi þegar ekki næst fullnægjandi stjórn á sjúkdómnum með altækum barksterum og/eða með skurðaðgerð.

Ofnæmishnúðager (eosinophilic granulomatosis with polyangitis)

Nucala er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum 6 ára og eldri með ofnæmishnúðager með köstum (relapsing-remitting) eða þrálátt ofnæmishnúðager.

## Rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome (HES))

Nucala er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á rauðkyrningagersheilkenni án annarrar greinanlegrar orsakar sem tengist ekki blóðmynd (sjá kafla 5.1).

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Aðeins læknað með reynslu af greiningu og meðferð alvarlegs þráláts rauðkyrningaastma, langvinnrar nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðagers eða rauðkyrningagersheilkennis skulu ávísa Nucala.

#### Skammtar

##### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

###### *Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 100 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

###### *Börn á aldrinum 6 til 11 ára*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 40 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Nucala er ætlað til langtíameðferðar. Íhuga skal þörf fyrir áframhaldandi meðferð a.m.k. árlega og hún byggð á mati læknisins á alvarleika sjúkdómsins og árangri við að ná stjórn á versnun.

##### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

###### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 100 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Nucala er ætlað til langtíameðferðar. Íhuga mætti aðra meðferðarkosti hjá sjúklingum sem hafa ekki svarað meðferð eftir 24 vikna meðferð á langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi. Sjúklingar sem hafa svarað meðferð að hluta til í byrjun gætu sýnt framfarir við áframhaldandi meðferð umfram 24 vikur.

##### Ofnæmishnúðager

###### *Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri*

Ráðlagður skammtur er mepolizumab 300 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Skömmun mepolizumabs hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára með ofnæmishnúðager var ákvörðuð með stuðningi frá gögnum úr líkönum og hermílikönum (sjá kafla 5.2).

###### *Börn 6 til 11 ára sem vega $\geq 40$ kg*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 200 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

###### *Börn 6 til 11 ára sem vega $< 40$ kg*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 100 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Nucala er ætlað til langtíameðferðar. Íhuga skal þörf fyrir áframhaldandi meðferð a.m.k. árlega og hún byggð á mati læknisins á alvarleika sjúkdómsins og árangri við að ná stjórn á versnun.

Sjúklinga sem fá lífshættuleg einkenni ofnæmishnúðagers á einnig að meta með tilliti til áframhaldandi meðferðar, þar sem Nucala hefur ekki varið rannsakað hjá þeim hóp.

### Rauðkyrningagersheilkenni

#### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur er mepolizumab 300 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Nucala er ætlað til langtímameðferðar. Íhuga skal þörf fyrir áframhaldandi meðferð a.m.k. árlega og hún byggð á mati læknisins á alvarleika sjúkdómsins og árangri við að ná stjórn á versnun. Sjúklinga sem fá lífshættuleg einkenni rauðkyrningagersheilkennis á einnig að meta með tilliti til áframhaldandi meðferðar, þar sem Nucala hefur ekki varið rannsakað hjá þessum hóp.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir sjúklingar*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Börn á aldrinum 6 til 11 ára

Nucala 100 mg stungulyfsstofn, lausn og 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu henta til lyfjagjafar hjá þessum sjúklingahópi.

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna og 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu eru ekki ætluð til notkunar hjá þessum sjúklingahópi.

Börn yngri en 6 ára

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun mepolizumabs hjá börnum yngri en 6 ára. Engin gögn liggja fyrir.

### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi hjá börnum yngri en 18 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára við langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Ofnæmishnúðager hjá börnum yngri en 6 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mepolizumabs hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Rauðkyrningagersheilkenni hjá börnum yngri en 18 ára

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun mepolizumabs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

## Lyfjagjöf

*Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna eða áfylltri sprautu*

Áfylltur lyfjapenni eða áfyllt sprautu eru eingöngu til inndælingar undir húð.

Sjúklingurinn getur gefið sér Nucala sjálfur eða umönnunaraðili getur gefið það ef heilbrigðisstarfsmaður hefur ákveðið að það sé viðeigandi og að sjúklingur eða umönnunaraðili hafi fengið þjálfun í inndælingaraðferðinni.

Fyrir börn 6 til 11 ára, lyfjagjöfin skal vera í höndum heilbrigðisstarfsfólks eða umönnunaraðila sem hefur fengið viðeigandi þjálfun.

Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur þá eru ráðlagðir stungustaðir kviður eða læri. Umönnunaraðili getur einnig gefið Nucala inndælinguna í upphandlegg. Við skammta sem krefjast fleiri en einnar inndælingar er ráðlagt að hafa minnst 5 cm á milli stungustaða hverrar inndælingar.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Nucala í áfylltum lyfjapenna eða áfylltri sprautu undir húð er að finna í notkunarleiðbeiningunum í fylgiseðlinum.

*Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu*

Áfyllt sprautu er eingöngu til inndælingar undir húð.

Heilbrigðisstarfsmaður eða umönnunaraðili á að gefa Nucala. Umönnunaraðili getur gefið lyfið ef heilbrigðisstarfsmaður hefur ákveðið að það sé viðeigandi og að umönnunaraðilinn hafi fengið þjálfun í inndælingaraðferðinni.

Ráðlagðir stungustaðir eru upphandleggur, kviður eða læri.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Nucala í áfylltri sprautu undir húð er að finna í notkunarleiðbeiningunum í fylgiseðlinum.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Versnun astma

Mepolizumab á ekki að nota við bráðri versnun astma.

Astmatengdar aukaverkanir eða versnun getur komið fram meðan á meðferð stendur. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að leita ráða hjá lækni ef ekki næst stjórn á astmanum eða hann versnar eftir að meðferð er hafin.

## Barksterar

Ekki er mælt með að notkun barkstera sé hætt skyndilega eftir að meðferð með mepolizumabi er hafin. Ef draga þarf úr notkun barkstera skal minnka skammta smám saman og slíkt gert undir eftirliti læknis.

## Ofnæmi og viðbrögð tengd lyfjagjöf

Bráð og síðbúin altæk viðbrögð, þ.m.t. ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðafnæmiskast, ofsakláði, ofnæmisbjúgur, útbrot, berkjukrampi, lágþrýstingur) hafa komið fram eftir gjöf mepolizumabs. Þessi viðbrögð koma yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda frá lyfjagjöf, en geta í sumum tilvikum verið síðbúin (þ.e. yfirleitt innan nokkurra daga). Þessi viðbrögð geta komið fram í fyrsta skipti eftir meðferð í langan tíma (sjá kafla 4.8). Ef upp koma ofnæmisviðbrögð á að hefja viðeigandi meðferð samkvæmt klínískri ábendingu.

## Sýkingar af völdum sníkjudýra

Rauðkyrningar geta tekið þátt í ónæmissvörun við sumum sýkingum af völdum sníkjuorma. Sjúklinga með sýkingar af völdum sníkjuorma skal meðhöndla áður en meðferð er hafin. Ef sjúklingar sýkjast meðan á meðferð með mepolizumabi stendur og svara ekki meðferð við sníkjuormasýkingu, skal íhuga að hætta meðferð tímabundið.

## Ofnæmishnúðager sem getur skaðað líffæri eða er lífshættulegt

Nucala hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager sem getur skaðað líffæri eða er lífshættulegt (sjá kafla 4.2).

## Lífshættulegt rauðkyrningagersheilkenni

Nucala hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lífshættuleg einkenni rauðkyrningagersheilkennis (sjá kafla 4.2).

## Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Cýtókróm P450 ensím, útlæðidælur og próteinbindingarferli koma ekki að úthreinsun mepolizumabs. Aukin þéttni forbólgufrumuboða (t.d. IL-6), vegna milliverkunar við samstofna viðtaka á lifrarfrumum, hefur reynst bæla myndun CYP450 ensíma og lyfjaferja, en hækkun altækra forbólgulífmerkja er hins vegar mjög lítil þegar um alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma er að ræða og engar vísbendingar eru um tjáningu alfa IL-5 viðtaka á lifrarfrumum. Líkur á milliverkunum við mepolizumab eru því taldar litlar.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (innan við 300 þunganir) um notkun mepolizumabs á meðgöngu. Mepolizumab fer yfir fylgju hjá öpum. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort fóstur hjá mönnum geti orðið fyrir skaða.

Til öryggis ætti að forðast notkun Nucala á meðgöngu. Aðeins skal íhuga að gefa Nucala á meðgöngu ef áætlaður ávinningur fyrir móður er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

### Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi útskilnað mepolizumabs í brjóstamjólki. Mepolizumab var hins vegar skilið út í mjólk hjá cynomolgus öpum í þéttni sem var innan við 0,5% af þéttni sem greinist í plasma.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Nucala að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð fyrir móðurina.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum komu engar aukaverkanir fram af and-IL-5 meðferð á frjósemi (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Nucala hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

#### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum og unglingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, voru algengustu aukaverkanirnar sem greint væri frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur (20%), viðbrögð á stungustað (8%) og bakverkur (6%).

#### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur (18%) og bakverkur (7%).

#### Ofnæmishnúðager

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager, voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur (32%), viðbrögð á stungustað (15%) og bakverkur (13%). Greint var frá altæku ofnæmi/ofnæmisviðbrögðum hjá 4% sjúklinga í hópnum með ofnæmishnúðager.

#### Rauðkyrningagersheilkenni

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum rauðkyrningagersheilkenni, voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur (13%), þvagfærasýking (9%), viðbrögð á stungustað (7%) og hiti (7%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér fyrir neðan eru sýndar aukaverkanir úr rannsóknum með samanburði við lyfleysu á alvarlegum rauðkyrningaastma hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab 100 mg undir húð (n=263), úr slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 52 vikur hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi sem fengu mepolizumab 100 mg undir húð (n=206), hjá sjúklingum sem með ofnæmishnúðager sem fengu mepolizumab 300 mg undir húð (n=68), í

tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 32 vikur hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni sem fengu mepolizumab 300 mg undir húð (n= 54) og úr tilkynningum eftir markaðssetningu. Öryggisupplýsingar liggja einnig fyrir úr opnum framhaldsrannsóknum hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (n=998) þar sem miðgildi meðferðartíma var 2,8 ár (á bilinu 4 vikur til 4,5 ár). Öryggi mepolizumabs við rauðkyrningagersheilkenni hjá sjúklingum (n=102) sem tóku þátt í 20 vikna opinni framhaldsrannsókn var svipað og öryggi hjá sjúklingum í lykilsamanburðarrannsókninni með lyfleysu.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka er alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Líffæraflokkur                                    | Aukaverkanir                                                                                 | Tíðni                           |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | Neðri öndunarfærasýking<br>Þvagfærasýking<br>Kokbólga<br>Ristill**                           | Algengar<br><br><br>Sjaldgæfar  |
| Ónæmiskerfi                                       | Ofnæmisviðbrögð (altækt ofnæmi)*<br><br>Bráðaofnæmi**                                        | Algengar<br><br>Mjög sjaldgæfar |
| Taugakerfi                                        | Höfuðverkur                                                                                  | Mjög algengar                   |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | Nefstífla                                                                                    | Algengar                        |
| Meltingarfæri                                     | Verkur ofarlega í kvið                                                                       | Algengar                        |
| Húð og undirhúð                                   | Exem                                                                                         | Algengar                        |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Bakverkur<br>Liðverkir**                                                                     | Algengar                        |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð tengd lyfjagjöf (altæk, ekki ofnæmi)***<br>Staðbundin viðbrögð á stungustað<br>Hiti | Algengar                        |

\* Greint hefur verið frá altækum viðbrögðum, þ.m.t. ofnæmi í heildartíðni sem er sambærileg og fyrir lyfleysu í rannsóknum á alvarlegum rauðkyrningaastma. Sjá dæmi um einkenni sem greint var frá og tengdust þessu og lýsingu á tíma þar til þær komu fram í kafla 4.4.

\*\* Tilkynnt eftir markaðssetningu.

\*\*\* Algengustu einkenni tengd altækum viðbrögðum við lyfjagjöf sem ekki voru ofnæmi hjá sjúklingum í rannsóknum á alvarlegum rauðkyrningaastma voru útbrot, andlitsroði og vöðvaverkir; þessum einkennum var sjaldan greint frá og hjá  $< 1\%$  sjúklinga sem fengu 100 mg af mepolizumabi undir húð.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

*Altæk viðbrögð þ.m.t. ofnæmisviðbrögð, hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi*

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 52 vikur var greint frá altækum ofnæmisviðbrögðum (ofnæmi gerð I) hjá 2 sjúklingum ( $< 1\%$ ) í hópnum sem fékk mepolizumab 100 mg og engum sjúklingi í lyfleysuhópnum. Ekki var greint frá öðrum altækum viðbrögðum í hópnum sem fékk mepolizumab 100 mg en hjá 1 sjúklingi ( $< 1\%$ ) í lyfleysuhópnum.

*Altæk viðbrögð þ.m.t. ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager*

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 52 vikur var hlutfall sjúklinga sem fékk altæk viðbrögð (ofnæmi og önnur viðbrögð)  $6\%$  í hópnum sem fékk 300 mg mepolizumab og  $1\%$  í lyfleysuhópnum. Greint var frá altæku ofnæmi/ofnæmisviðbrögðum hjá  $4\%$  sjúklinga í hópnum sem

fékk 300 mg mepolizumab og 1% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Greint var frá altækum viðbrögðum öðrum en ofnæmi (ofnæmisbjúg) hjá 1 (1%) sjúklingi í hópnum sem fékk 300 mg mepolizumab og engum sjúklingi í lyfleysuhópnum.

#### *Altæk viðbrögð þ.m.t. ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni*

Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu sem stóð í 32 vikur greindi 1 sjúklingur (2%) frá altækum (öðrum) viðbrögðum í hópnum sem fékk 300 mg mepolizumab (fjölhreiðra húðútbrot) og enginn sjúklingur í lyfleysuhópnum.

#### *Staðbundin viðbrögð á stungustað*

##### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu var tíðni staðbundinna viðbragða á stungustað 8% fyrir 100 mg af mepolizumabi sem gefið var undir húð og 3% fyrir lyfleysu. Ekkert þessara tilvika var alvarlegt, öll voru þau væg til miðlungsmikil og meirihluti þeirra gekk til baka á nokkrum dögum. Staðbundin viðbrögð á stungustað komu aðallega fram í upphafi meðferðar og innan fyrstu 3 inndælinganna, en sjaldnar var greint frá þeim við síðari inndælingar. Algengustu einkennum sem greint var frá í þessum tilvikum voru m.a. verkur, roðapöt, þroti, kláði og sviði.

##### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu komu staðbundin viðbrögð á stungustað fram (t.d. roði, kláði) hjá 2% sjúklinga sem fengu mepolizumab 100 mg samanborið við <1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

##### Ofnæmishnúðager

Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu komu staðbundin viðbrögð á stungustað fram (t.d. verkur, roði, þroti) hjá 15% sjúklinga sem fengu 300 mg mepolizumab samanborið við 13% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

##### Rauðkyrningagersheilkenni

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu komu staðbundin viðbrögð á stungustað fram (t.d. sviði, kláði) hjá 7% sjúklinga sem fengu mepolizumab 300 mg samanborið við 4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

#### Börn

##### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Þrjátíu og sjö unglingar (á aldrinum 12-17 ára) voru skráðir í fjórar samanburðarrannsóknir með lyfleysu (25 fengu meðferð með mepolizumabi í bláæð eða undir húð) sem stóðu yfir í 24 til 52 vikur. Þrjátíu og sex börn (á aldrinum 6 til 11 ára) fengu mepolizumab undir húð í opinni rannsókn í 12 vikur. Eftir 8 vikna meðferðarhlé fengu 30 af þessum sjúklingum mepolizumab í 52 vikur til viðbótar. Öryggi lyfsins var svipað og sést hefur hjá fullorðnum. Engar aukaverkanir voru greindar til viðbótar.

##### Rauðkyrningagersheilkenni

Fjórir unglingar 12 til 17 ára voru skráðir í samanburðarrannsókn með lyfleysu 200622. Einn unglingur fékk 300 mg mepolizumab og 3 fengu lyfleysu í 32 vikur. Allir 4 héldu áfram í 20 vikna opinni framhaldsrannsókn 205203 (sjá kafla 5.1).

##### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### 4.9 Ofskömmtnun

Stakir skammtar, allt að 1.500 mg voru gefnir í bláæð í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með rauðkyrningasjúkdóm án vísbendinga um skammtatengdar eiturverkanir.

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun mepolizumabs. Ef ofskömmtnun verður skal sjúklingurinn fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Frekari meðferð skal vera eins og við á klínískt eða samkvæmt fyrirliggjandi ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð á hverjum stað.

### 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

#### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, önnur altæk (systemic) lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, ATC-flokkur: R03DX09.

##### Verkunarháttur

Mepolizumab er einstofna mannaaðlagað mótefni (IgG1, kappa) sem ræðst á interleukín-5 (IL-5) í mönnum af mikilli sækni og sértækni. IL-5 er aðalfrumuboðefnið sem stýrir vexti og sérhæfingu, nýliðun, virkjun og lifun rauðkyrninga. Mepolizumab hindrar lífvirkni IL-5 við nanómólstyrk með því að hindra bindingu IL-5 við alfakeðju IL-5 viðtakakomplexins sem tjáður er á yfirborði rauðkyrningafrumunnar og kemur þannig í veg fyrir að IL-5 sendi boð og dregur úr framleiðslu og lifun rauðkyrninga.

##### Lyfhrif

##### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (fullorðnir/unglingar), eftir gjöf 100 mg skammts undir húð á 4 vikna fresti í 32 vikur, fækkaði rauðkyrningum í blóði úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi sem var 290 í 40 frumur/míkról í viku 32 (n=182), 84% fækkun miðað við lyfleysu. Þessu umfangi fækkunar rauðkyrninga var viðhaldið hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (n=998) þar sem miðgildi meðferðartíma var 2,8 ár (á bilinu 4 vikur til 4,5 ár) í opinni framhaldsrannsókn.

Hjá börnum á aldrinum 6 til 11 ára með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma sem gefið var mepolizumab undir húð á 4 vikna fresti í 52 vikur, fækkaði rauðkyrningum í blóði úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi að viku 52 sem var 306 (n=16) í 48 (n=15) eftir 40 mg (fyrir <40 kg að þyngd) og 331 í 44 frumur/míkról (n=10) eftir 100 mg (fyrir ≥40 kg að þyngd), minnkun frá upphafsgildi um 85% og 87%, tilgreint í sömu röð.

Hjá fullorðnum, unglingum og börnum kom fækkun af þessari stærðargráðu fram á 4 meðferðarvikum.

##### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi fækkaði rauðkyrningum í blóði úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi sem var 390 (n=206) í 60 frumur/míkról (n=126) fram að viku 52 eftir gjöf 100 mg mepolizumab undir húð á 4 vikna fresti í 52 vikur, sem samsvarar 83% lækkun margfeldismeðaltals samanborið við lyfleysu. Þetta umfang lækkunar kom í ljós innan 4 vikna meðferðar og viðhélst allan meðferðartímann, 52 vikur.

##### Ofnæmishnúðager

Hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager, eftir 300 mg mepolizumab skammt undir húð á 4 vikna fresti í 52 vikur fækkaði rauðkyrningum í blóði úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi sem var 177 (n=68) í 38 frumur/míkról (n=64) í viku 52. Lækkun margfeldismeðaltals var 83% samanborið við lyfleysu og þetta umfang lækkunar kom í ljós innan 4 vikna meðferðar.

#### Rauðkyrningagersheilkenni

Hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni (fullorðnir/unglingar), eftir gjöf 300 mg skammts af mepolizumabi undir húð á 4 vikna fresti í 32 vikur, fækkaði rauðkyrningum í blóði á fyrstu 2 vikum meðferðar. Í viku 32 hafði rauðkyrningum í blóði fækkað úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi sem var 1.460 (n=54) í 70 frumur/míkról (n=48) og lækkun margfeldismeðaltals var 92% samanborið við lyfleysu. Þetta umfang lækkunar viðhélst í 20 vikur til viðbótar hjá sjúklingum sem héldu áfram meðferð með mepolizumabi í opinni framhaldsrannsókn.

#### Ónæmingargeta

##### Alvarlegur rauðkyrningaastmi, langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi, ofnæmishnúðager og rauðkyrningagersheilkenni

Í samræmi við öfluga ónæmingargetu prótein- og peptíðlyfja, geta sjúklingar þróað mótefni gegn mepolizumabi eftir meðferð. Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu, höfðu 15/260 (6%) fullorðinna og unglinga með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma sem fengu meðferð með 100 mg skammti, 6/196 (3%) fullorðinna með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi sem fengu 100 mg skammt, 1/68 (<2%) fullorðinna með ofnæmishnúðager sem fengu 300 mg mepolizumab skammt og 1/53 (2%) fullorðinna og unglinga með rauðkyrningagersheilkenni sem fengu 300 mg mepolizumab skammt undir húð greinanleg and-mepolizumab mótefni eftir að hafa fengið a.m.k. einn skammt af mepolizumabi.

Ónæmingargeta mepolizumabs hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (n=998) þar sem miðgildi meðferðartíma var 2,8 ár (á bilinu 4 vikur til 4,5 ár) og hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni (n=102) sem fengu meðferð í 20 vikur í opinni framhaldsrannsókn, var svipuð og kom fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Hjá börnum á aldrinum 6 til 11 ára með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma eftir annaðhvort 40 mg undir húð (fyrir <40 kg að þyngd) eða 100 mg undir húð (fyrir ≥40 kg að þyngd) voru 2/35 (6%) með greinanleg and-mepolizumab mótefni eftir að hafa fengið a.m.k. einn skammt af mepolizumabi í upphaflega stutta fasa rannsóknarinnar. Engin börn voru með greinanleg and-mepolizumab mótefni í langtímafasa rannsóknarinnar.

Hlutleysandi mótefni greindust hjá einum fullorðnum sjúklingi með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma og engum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðager eða rauðkyrningagersheilkenni. And-mepolizumab mótefni höfðu ekki veruleg áhrif á lyfjahvörf og lyfhrif mepolizumabs hjá meirihluta sjúklinganna og engar vísbendingar voru um tengsl milli mótefnatíttra og breytinga á þéttni rauðkyrninga í blóði.

#### Verkun

##### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Verkun mepolizumabs við meðferð valins hóps sjúklinga með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma var metin í 3 slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum með samhlíða hópum, sem stóðu í 24-52 vikur, hjá sjúklingum 12 ára og eldri. Hjá þessum sjúklingum náðist annaðhvort ekki stjórn á astmanum (a.m.k. alvarleg versnun tvisvar sinnum síðastliðna 12 mánuði) með hefðbundinni meðferð, þ.m.t. a.m.k. stórir skammtar barkstera til innöndunar ásamt viðbótar viðhaldsmeðferð, eða þeir voru háðir altækum barksterum. Viðbótar viðhaldsmeðferðir voru m.a. langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar, lyf sem hafa áhrif á leukotrien, langverkandi múskarín hemlar, teófyllín og barksterar til inntöku.

Í rannsóknunum tveimur á versnun MEA1122997 og MEA115588 tóku þátt alls 1.192 sjúklingar, 60% konur, með meðalaldur 49 ár (á bilinu 12-82). Hlutfall sjúklinga á viðhaldsmeðferð með barksterum til inntöku var annars vegar 31% og hins vegar 24%. Sjúklingar þurftu að hafa sögu um tvö eða fleiri tilvik alvarlegrar versnunar á astma síðastliðna 12 mánuði, sem kröfðust meðferðar með barksterum til inntöku eða altækum barksterum og skerta lungnastarfsemi í upphafi ( $FEV_1 < 80\%$  fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs hjá fullorðnum og  $< 90\%$  hjá unglingum). Meðalfjöldi tilvika um versnun árið á undan var 3,6 og áætlað meðalgildi  $FEV_1$  fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs var 60%. Sjúklingar héldu áfram að nota astmalyfin sín meðan á rannsóknunum stóð.

Í rannsókninni á minnkun skammta á barksterum til inntöku, MEA115575, tóku alls 135 sjúklingar þátt (55% voru konur og meðalaldurinn 50 ár) sem fengu daglega meðferð með barksterum til inntöku (5-35 mg á dag) og stóra skammta af barksterum til innöndunar auk lyfs til viðhaldsmeðferðar.

#### Rannsókn á verkun mismunandi skammta MEA112997 (DREAM)

Í MEA112997, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu, sem stóð í 52 vikur hjá 616 sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, dró mepolizumab verulega úr klínískt marktækri versnun astma (skilgreindri sem versnun astma sem krafðist notkunar á barksterum til inntöku/altækum barksterum og/eða innlagnar á sjúkrahús og/eða heimsóknar á bráðamóttöku) við gjöf skammta sem voru 75 mg, 250 mg eða 750 mg í bláæð samanborið við lyfleysu (sjá töflu 1).

**Tafla 1: Tíðni klínískt marktækrar versnunar í viku 52 hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla**

|                           | Mepolizumab í bláæð |                  |                   | Lyfleysa |
|---------------------------|---------------------|------------------|-------------------|----------|
|                           | 75 mg<br>n=153      | 250 mg<br>n=152  | 750 mg<br>n=156   | n= 155   |
| Tíðni versnunar/ár        | 1,24                | 1,46             | 1,15              | 2,40     |
| Hlutfallsleg fækkun       | 48%                 | 39%              | 52%               |          |
| Tíðnihlutfall<br>(95% CI) | 0,52 (0,39; 0,69)   | 0,61(0,46; 0,81) | 0,48 (0,36; 0,64) |          |
| p-gildi                   | <0,001              | <0,001           | <0,001            | -        |

#### Rannsókn á fækkun tilvika um versnun MEA115588 (MENSA)

MEA115588 var slembuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu þar sem lagt var mat á verkun og öryggi viðbótarmeðferðar með mepolizumabi hjá 576 sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, skilgreindan sem fjöldi rauðkyrninga í útæðablóði sem var meiri eða jafn og 150 frumur/míkról í upphafi meðferðar eða meiri eða jafn og 300 frumur/míkról á síðastliðnum 12 mánuðum.

Sjúklingar fengu 100 mg af mepolizumabi undir húð, 75 mg af mepolizumabi í bláæð eða lyfleysu einu sinni á fjögurra vikna fresti í 32 vikur. Aðalendapunkturinn var tíðni klínískt marktækrar versnunar astma og lækkun tíðni í báðum mepolizumab meðferðarörmunum var tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu ( $p < 0,001$ ). Í töflu 2 eru niðurstöður fyrir aðal- og aukaendapunkta fyrir sjúklinga sem fengu meðferð með mepolizumabi undir húð eða lyfleysu.

**Tafla 2: Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta í viku 32 hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (MEA115588)**

|                        | Mepolizumab<br>100 mg (undir húð)<br>N= 194 | Lyfleysa<br>N= 191 |
|------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
| <b>Aðalendapunktur</b> |                                             |                    |

| <b>Tíðni klínískt marktækrar versnunar</b>                                        |                   |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| Tíðni versnunar á ári                                                             | 0,83              | 1,74        |
| Hlutfallsleg fækkun                                                               | 53%               | -           |
| Tíðnihlutfall (95% CI)                                                            | 0,47 (0,35; 0,64) |             |
| p-gildi                                                                           | <0,001            |             |
| <b>Aukaendapunktur</b>                                                            |                   |             |
| <b>Tíðni versnunar sem krafðist innlagna á sjúkrahús/heimsókna á bráðamóttöku</b> |                   |             |
| Tíðni versnunar á ári                                                             | 0,08              | 0,20        |
| Hlutfallsleg fækkun                                                               | 61%               | -           |
| Tíðnihlutfall (95% CI)                                                            | 0,39 (0,18; 0,83) |             |
| p-gildi                                                                           | 0,015             |             |
| <b>Tíðni versnunar sem krafðist innlagna á sjúkrahús</b>                          |                   |             |
| Tíðni versnunar á ári                                                             | 0,03              | 0,10        |
| Hlutfallsleg fækkun                                                               | 69%               | -           |
| Tíðnihlutfall (95% CI)                                                            | 0,31 (0,11; 0,91) |             |
| p-gildi                                                                           | 0,034             |             |
| <b>FEV<sub>1</sub> (ml) fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfja í viku 32</b>           |                   |             |
| Grunngildi (SD)                                                                   | 1.730 (659)       | 1.860 (631) |
| Meðalbreyting frá grunngildi (SE)                                                 | 183 (31)          | 86 (31)     |
| Mismunur (mepolizumab m.v. lyfleysu)                                              | 98                |             |
| 95% CI                                                                            | (11, 184)         |             |
| p-gildi                                                                           | 0,028             |             |
| <b>SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) í viku 32</b>                    |                   |             |
| Grunngildi (SD)                                                                   | 47,9 (19,5)       | 46,9 (19,8) |
| Meðalbreyting frá grunngildi (SE)                                                 | -16,0 (1,1)       | -9,0 (1,2)  |
| Mismunur (mepolizumab m.v. lyfleysu)                                              | -7,0              |             |
| 95% CI                                                                            | (-10,2; -3,8)     |             |
| p-gildi                                                                           | <0,001            |             |

SD = staðalfrávik; SE = staðalskekkja

Lækkun á tíðni versnunar miðað við fjölda rauðkyrninga í upphafi.

Tafla 3 sýnir niðurstöður sameiginlegrar greiningar á rannsóknunum tveimur á versnun (MEA112997 og MEA115588) miðað við fjölda rauðkyrninga í upphafi. Tíðni versnunar í lyfleysuarminum jókst með auknum fjölda rauðkyrninga í upphafi. Tíðnilækkunin með mepolizumabi var meiri hjá sjúklingum með mikinn fjölda rauðkyrninga.

**Tafla 3: Sameiginleg greining á tíðni klínískt marktækrar versnunar miðað við fjölda rauðkyrninga í upphafi hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma**

|                            | Mepolizumab<br>75 mg IV/100 mg undir<br>húð<br>N=538 | Lyfleysa<br>N=346 |
|----------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>MEA112997+MEA115588</b> |                                                      |                   |
| <b>&lt;150 frumur/μl</b>   |                                                      |                   |
| n                          | 123                                                  | 66                |
| Tíðni versnunar á ári      | 1,16                                                 | 1,73              |
| Mepolizumab m.v. lyfleysu  |                                                      |                   |
| Tíðnihlutfall (95% CI)     | 0,67 (0,46;0,98)                                     | ---               |

|                                  | Mepolizumab<br>75 mg IV/100 mg undir<br>húð<br>N=538 | Lyfleysa<br>N=346 |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>150 til &lt;300 frumur/μl</b> |                                                      |                   |
| n                                | 139                                                  | 86                |
| Tíðni versnunar á ári            | 1,01                                                 | 1,41              |
| Mepolizumab m.v. lyfleysu        |                                                      |                   |
| Tíðnihlutfall (95% CI)           | 0,72 (0,47;1,10)                                     | ---               |
| <b>300 til &lt;500 frumur/μl</b> |                                                      |                   |
| n                                | 109                                                  | 76                |
| Tíðni versnunar á ári            | 1,02                                                 | 1,64              |
| Mepolizumab m.v. lyfleysu        |                                                      |                   |
| Tíðnihlutfall (95% CI)           | 0,62 (0,41;0,93)                                     | ---               |
| <b>≥500 frumur/μl</b>            |                                                      |                   |
| n                                | 162                                                  | 116               |
| Tíðni versnunar á ári            | 0,67                                                 | 2,49              |
| Mepolizumab m.v. lyfleysu        |                                                      |                   |
| Tíðnihlutfall (95% CI)           | 0,27 (0,19;0,37)                                     | ---               |

#### Rannsókn á minnkun skammta af barksterum til inntöku MEA115575 (SIRIUS)

Í MEA115575 var lagt mat á áhrif mepolizumabs 100 mg undir húð við að minnka þörf á viðhaldsskammti af barksterum til inntöku við áframhaldandi stjórn á astmanum hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma. Sjúklingar voru með fjölda rauðkyrninga í blóði  $\geq 150/\mu\text{l}$  í upphafi eða fjölda rauðkyrninga í blóði  $\geq 300/\mu\text{l}$  á síðastliðnum 12 mánuðum fyrir skimun. Sjúklingar fengu mepolizumab eða lyfleysu einu sinni á 4 vikna fresti allt meðferðartímabilið. Sjúklingar héldu áfram að fá astmalyfin sem þeir notuðu meðan á rannsókninni stóð, að undanskildum skammtinum af barksterum til inntöku sem var minnkaður á 4 vikna fresti á skammtaminnkunartímabili barkstera (vikur 4-20), svo lengi sem stjórn hélst á astmanum.

Alls voru 135 sjúklingar skráðir til þátttöku: Meðalaldur var 50 ár, 55% voru konur og 48% höfðu fengið meðferð með sterum til inntöku í a.m.k. 5 ár. Í upphafi var meðalskammtur jafngildur u.þ.b. 13 mg á dag af prednisóni.

Aðalendapunkturinn var hlutfallsleg minnkun á daglegum skammti barkstera til inntöku (vikur 20-24), með áframhaldandi stjórn á astmanum samkvæmt skilgreindum flokkum fyrir skammtaminnkun (sjá töflu 4). Í fyrirfram skilgreindum flokkum var m.a. hlutfallsleg minnkun á bilinu frá 90-100% minnkun, til enngar minnkunar á prednisónskammti frá lokum bestunartímabilsins. Samanburður á milli mepolizumabs og lyfleysu var tölfræðilega marktækur ( $p=0,008$ ).

**Tafla 4: Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta í MEA115575**

|                                                                                   | Þýði sem ætlunin var að meðhöndla          |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                   | Mepolizumab<br>(100 mg undir húð)<br>N= 69 | Lyfleysa<br>N= 66 |
| <b>Aðalendapunktur</b>                                                            |                                            |                   |
| <b>Hlutfallsleg minnkun barkstera til inntöku (OCS) frá upphafi (vikur 20-24)</b> |                                            |                   |
| 90% - 100%                                                                        | 16 (23%)                                   | 7 (11%)           |
| 75% - <90%                                                                        | 12 (17%)                                   | 5 (8%)            |
| 50% - <75%                                                                        | 9 (13%)                                    | 10 (15%)          |
| >0% - <50%                                                                        | 7 (10%)                                    | 7 (11%)           |
| Enging minnkun OCS/skortur á stjórn astma/meðferð hætt                            | 25 (36%)                                   | 37 (56%)          |

|                                                                 |                    |                   |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Líkindahlutfall (95% CI)                                        | 2,39 (1,25; 4,56)  |                   |
| p-gildi                                                         | 0,008              |                   |
| <b>Aukaendapunktur (vikur 20-24)</b>                            |                    |                   |
| Dagskammtur OCS minnkaður í 0 mg/dag                            | 10 (14%)           | 5 (8%)            |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                        | 1,67 (0,49; 5,75)  |                   |
| p-gildi                                                         | 0,414              |                   |
| Dagskammtur OCS minnkaður í ≤5 mg/dag                           | 37 (54%)           | 21 (32%)          |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                        | 2,45 (1,12; 5,37)  |                   |
| p-gildi                                                         | 0,025              |                   |
| Miðgildi % minnkunar á dagskammti OCS m.v. grunnigildi (95% CI) | 50,0 (20,0; 75,0)  | 0,0 (-20,0; 33,3) |
| Munur á miðgildi(95% CI)                                        | -30,0 (-66,7; 0,0) |                   |
| p-gildi                                                         | 0,007              |                   |

Opnar framhaldsrannsóknir hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) og 201312 (COSMEX)

Langtímaöryggi mepolizumabs hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (n=998) þar sem miðgildi meðferðartíma var 2,8 ár (á bilinu 4 vikur til 4,5 ár) í opnum framhaldsrannsóknum MEA115666, MEA115661 og 201312, var almennt í samræmi við samanburðarrannsóknirnar þrjár með lyfleysu.

#### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Rannsókn 205687 (SYNAPSE) var 52 vikna, slembuð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 407 sjúklinga 18 ára og eldri með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi.

Sjúklingar í rannsókninni þurftu að vera með VAS (Visual Analogue Scale) einkennaskor >5 af 10 sem er hámarksskor fyrir teppu í nefi, heildar VAS einkennaskor >7 af hámarksskori 10 og sepaskor báðum megin í nefi með holsjá ≥5 af hámarksskori 8 (með lágmarksskor 2 í hvoru nefholi). Sjúklingarnir þurftu einnig að vera með sögu um minnst eina aðgerð við nefsepum á síðustu 10 árum.

Lykileinkenni við upphaf voru m.a. meðalgildi heildarsepaskors (SD) 5,5 (1,29), meðalgildi VAS skors fyrir teppu í nefi (SD) 9,0 (0,83), meðalgildi heildar VAS einkennaskors (SD) 9,1 (0,74), meðalgildi VAS skors fyrir missi lyktarskyns (SD) 9,7 (0,72) og meðalgildi SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) (SD) 64,1 (18,32). Margfeldismeðaltal fjölda rauðkyrninga í upphafi var 390 frumur/míkról (95% CI: 360; 420). Auk þess var 27% sjúklinga með AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) þ.e. einkenni versna við notkun aspiríns og 48% sjúklinga hafði fengið minnst eina lotu með barksterum til inntöku vegna langvinnrar nef- og skútabólgu með sepageri í nefi á síðustu 12 mánuðum

Sjúklingar fengu 100 mg mepolizumab eða lyfleysu undir húð einu sinni á 4 vikna fresti til viðbótar við bakgrunnsmeðferð með barksterum í nef.

Samsettir aðalendapunktur voru breyting frá upphafi á heildarsepaskori með holsjá í viku 52 og breyting frá upphafi á meðalgildi á VAS skori fyrir teppu í nefi í viku 49-52. Lykilaukaendapunktur var tíminn að fyrstu skurðaðgerð vegna nefsepa fram að viku 52 (skurðaðgerð var skilgreind sem hvaða aðgerð sem er sem felur í sér skurðáhold og brotnám vefjar [t.d. sepanám] í nefholi). Marktækt meiri framfarir með tilliti til heildarsepaskors (minnkun) með holsjá hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab í viku 52 og VAS skors fyrir teppu í nefi í viku 49-52 samanborið við lyfleysu og allir aukaendapunktarnir voru tölfræðilega marktækir mepolizumabi í hag (sjá töflu 5 og mynd 1).

**Tafla 5: Samantekt á niðurstöðum fyrir aðal- og aukaendapunkta (þýði sem til stóð að meðhöndla)**

|                                                                                | <b>Lyfleysa<br/>(N=201)</b> | <b>Mepolizumab<br/>100 mg undir húð<br/>(N=206)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Samsettir endapunktar</b>                                                   |                             |                                                     |
| <b>Heildarsepaskor í viku 52<sup>a</sup></b>                                   |                             |                                                     |
| Miðgildi skors við upphaf (lágmark, hámark)                                    | 6,0 (0; 8)                  | 5,0 (2; 8)                                          |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                                            | 0,0                         | -1,0                                                |
| p-gildi <sup>b</sup>                                                           |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                                      |                             | -0,73 (-1,11; -0,34)                                |
| Framfarir ≥1 stig, n (%)                                                       | 57 (28)                     | 104 (50)                                            |
| Framfarir ≥2 stig, n (%)                                                       | 26 (13)                     | 74 (36)                                             |
| <b>Teppa í nefi VAS skor (vika 49 til 52)<sup>a</sup></b>                      |                             |                                                     |
| Miðgildi skors við upphaf (lágmark, hámark)                                    | 9,14 (5,31; 10,00)          | 9,01 (6,54; 10,00)                                  |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                                            | -0,82                       | -4,41                                               |
| p-gildi <sup>b</sup>                                                           |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                                      |                             | -3,14 (-4,09; -2,18)                                |
| Framfarir >1 stig, n (%)                                                       | 100 (50)                    | 146 (71)                                            |
| Framfarir ≥3 stig, n (%) <sup>d</sup>                                          | 73 (36)                     | 124 (60)                                            |
| <b>Lykil aukaendapunktur</b>                                                   |                             |                                                     |
| <b>Tími fram að fyrstu skurðaðgerð vegna nefsepa</b>                           |                             |                                                     |
| Þátttakendur sem gengust undir skurðaðgerð                                     | 46 (23)                     | 18 (9)                                              |
| Áhættuhlutfall (mepolizumab/lyfleysa) (95% CI) <sup>e</sup>                    |                             | 0,43 (0,25; 0,76)                                   |
| p-gildi <sup>e</sup>                                                           |                             | 0,003                                               |
| <b>Aðrir aukaendapunktar</b>                                                   |                             |                                                     |
| <b>HeildarVAS skor (vika 49-52)<sup>a</sup></b>                                |                             |                                                     |
| Miðgildi skors við upphaf (lágmark, hámark)                                    | 9,20 (7,21; 10,00)          | 9,12 (7,17; 10,00)                                  |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                                            | -0,90                       | -4,48                                               |
| p-gildi <sup>b</sup>                                                           |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                                      |                             | -3,18 (-4,10; -2,26)                                |
| Framfarir ≥2,5 stig (%) <sup>f</sup>                                           | 40                          | 64                                                  |
| <b>SNOT-22 heildarskor í viku 52<sup>a, g</sup></b>                            |                             |                                                     |
| n                                                                              | 198                         | 205                                                 |
| Miðgildi skors við upphaf (lágmark, hámark)                                    | 64,0 (19; 110)              | 64,0 (17; 105)                                      |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                                            | -14,0                       | -30,0                                               |
| p-gildi <sup>b</sup>                                                           |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                                      |                             | -16,49 (-23,57; -9,42)                              |
| Framfarir ≥28 stig (%) <sup>f</sup>                                            | 32                          | 54                                                  |
| <b>Sjúklingar sem þarfnast altækra barkstera vegna nefsepa fram að viku 52</b> |                             |                                                     |
| Fjöldi sjúklinga með ≥1 lotu                                                   | 74 (37)                     | 52 (25)                                             |
| Líkindahlutfall miðað við lyfleysu (95% CI) <sup>h</sup>                       |                             | 0,58 (0,36; 0,92)                                   |
| p-gildi <sup>h</sup>                                                           |                             | 0,020                                               |
| <b>Samsett VAS skor – einkenni frá nefi (vika49-52)<sup>a, i</sup></b>         |                             |                                                     |
| Miðgildi skors frá upphafsgildi (lágmark, hámark)                              | 9,18 (6,03; 10,00)          | 9,11 (4,91; 10,00)                                  |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                                            | -0,89                       | -3,96                                               |
| p-gildi <sup>b</sup>                                                           |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                                      |                             | -2,68 (-3,44; -1,91)                                |
| Framfarir ≥2 stig (%) <sup>f</sup>                                             | 40                          | 66                                                  |
| <b>Tap lyktarskyns VAS skor (vika 49-52)<sup>a</sup></b>                       |                             |                                                     |
| Miðgildi skors frá upphafsgildi (lágmark, hámark)                              | 9,97 (6,69; 10,00)          | 9,97 (0,94; 10,00)                                  |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                                            | 0,00                        | -0,53                                               |
| p-gildi <sup>b</sup>                                                           |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                                      |                             | -0,37 (-0,65; -0,08)                                |
| Framfarir ≥3 stig (%) <sup>f</sup>                                             | 19                          | 36                                                  |

<sup>a</sup> Sjúklingum sem höfðu gengist undir skurðaðgerð á nefi/lagfæring skúta (sinuplasty) fyrir heimsókn var úthlutað versta skori sem þeir höfðu fengið fyrir skurðaðgerð á nefi/ lagfæring skúta. Þeir sem hættu í rannsókninni og höfðu ekki gengist undir skurðaðgerðar á nefi/lagfæring skúta var úthlutað versta skori sem þeir höfðu fengið áður en hætt var í rannsókninni.

<sup>b</sup> Samkvæmt Wilcoxon rank-sum prófi

<sup>c</sup> Aðhvarfshlutfallsmark með stýribreytum meðferðarhóps, landsvæði, upphafsskor og log(e) fjöldi rauðkyrninga við upphaf í blóði.

<sup>d</sup> Þriggja stiga framfarir með tilliti til teppu í nefi samkvæmt VAS var skilgreint sem þýðingarmikil breyting fyrir sjúkling við þetta mat.

<sup>e</sup> Metið samkvæmt hlutfallslegu áhættulíkani Cox með stýribreytum meðferðarhóps, landsvæði, heildarsepaskor við upphaf (túlkað miðlægt), teppa í nefi við upphaf VAS, log(e) fjöldi rauðkyrninga í blóði við upphaf og fjöldi fyrri skurðaðgerða (1, 2, >2 á raðkvarða).

<sup>f</sup> Viðmiðunarmörk fyrir framfarir hafa verið skilgreind sem þýðingarmikil breyting fyrir sjúkling við þetta mat

<sup>g</sup> Framfarir sem sjást við öll 6 einkennasviðin og áhrif sem tengjast langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi.

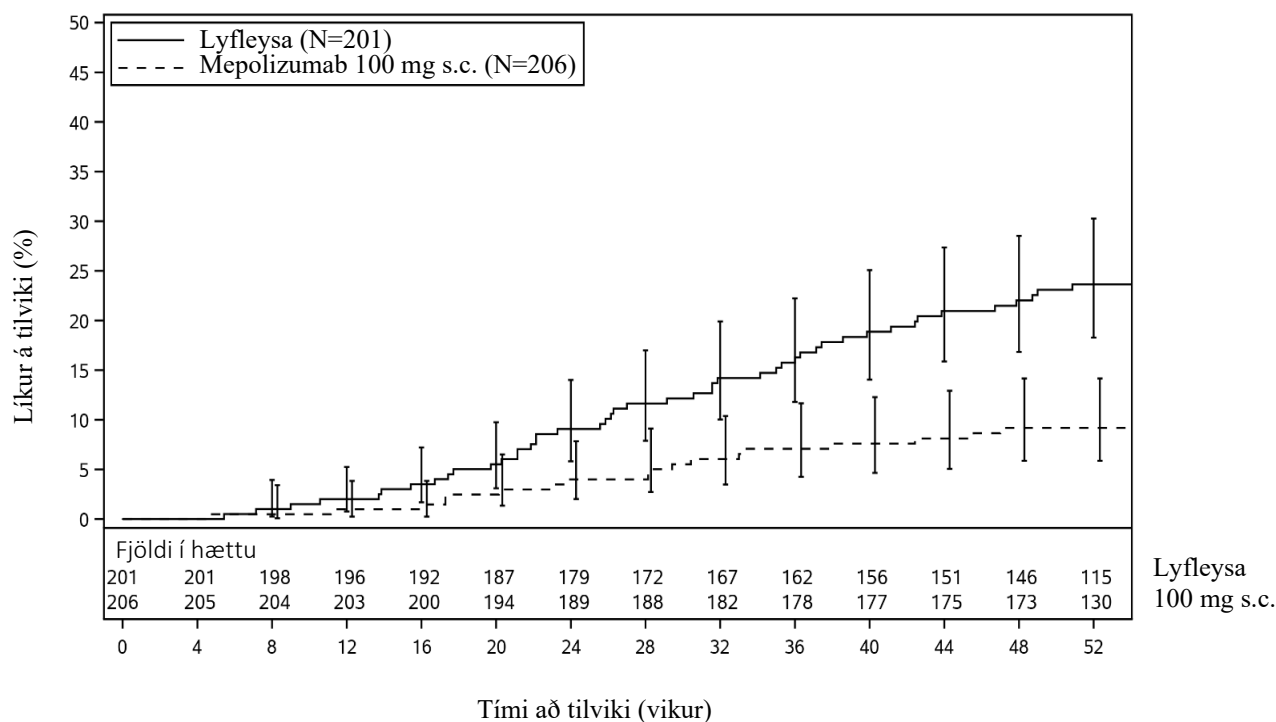
<sup>h</sup> Greining þar sem notast var við líkan fyrir aðhvarfsgreiningu með stýribreytum meðferðarhóps, landsvæði, fjöldi lota með OCS vegna nefsepa síðustu 12 mánuði (0, 1, >1 á raðkvarða), heildarsepaskor við upphaf (túlkað miðlægt), teppa í nefi við upphaf VAS skor og log(e) fjöldi rauðkyrninga við upphaf í blóði.

<sup>i</sup> Samsett VAS skor fyrir teppu í nefi, útferð úr nefi, slím í hálsi og missi lyktarskyns.

#### Tími fram að fyrstu skurðaðgerð vegna nefsepa

Á 52 vikna meðferðartímanum voru minni líkur á að sjúklingar í mepolizumab hópnum gengjast undir skurðaðgerð vegna nefsepa en sjúklingar í lyfleysuhópnum. Marktækt minni líkur eða 57% voru á skurðaðgerð á meðferðartímanum hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab samanborið við þá sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall: 0,43; 95% CI 0,25; 0,76;  $p=0,003$ ).

**Mynd 1: Kaplan Meier graf yfir tíma að fyrstu skurðaðgerð vegna nefsepa**



Eftirá greining á hlutfalli sjúklinga sem gengust undir skurðaðgerð sýndi 61% minni líkur á skurðaðgerð miðað við lyfleysu (OR: 0,39; 95% CI: 0,21; 0,72;  $p=0,003$ ).

### Sjúklingar með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi sem einnig eru með astma

Hjá 289 (71%) sjúklingum sem einnig eru með astma, sýndi fyrirframskilgreind greining að framfarir með tilliti til samsettra endapunkta væru í samræmi við það sem sást hjá öllum sjúklingum sem fengu mepolizumab 100 mg samanborið við lyfleysu. Hjá þessum sjúklingum voru auk þess meiri framfarir miðað við upphaf í viku 52 varðandi stjórn á astma samkvæmt ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) með mepolizumab 100 mg samanborið við lyfleysu (miðgildi breytingar [Q1; Q3] er 0,80 [-2,20; 0,00] og 0,00 [-1,10; 0,20]).

### Ofnæmishnúðager

MEA115921 var slembuð, tvíblind 52 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 136 fullorðna sjúklinga með ofnæmishnúðager með sögu um köst eða þrálátan sjúkdóm sem voru á stöðugri meðferð með barksterum til inntöku (barksterar til inntöku  $\geq 7,5$  til  $\leq 50$  mg/dag prednisólón/prednisón) með eða án stöðugar ónæmisbælandi meðferðar (fyrir utan cyclofosfamíð). Önnur hefðbundin bakgrunnsmeðferð var leyfð meðan á rannsókninni stóð. Fimmtíu og þrjú prósent ( $n=72$ ) voru einnig á stöðugri ónæmisbælandi meðferð samhliða. Sjúklingar með ofnæmishnúðager sem gat skaðað líffæri eða var lífshættulegt voru útilokaðir frá rannsókn MEA115921. Sjúklingar fengu annaðhvort 300 mg mepolizumab eða lyfleysu undir húð á einu sinni 4 vikna fresti auk yfirstandandi bakgrunnsmeðferðar með prednisólóni/prednisóni með eða án ónæmisbælandi meðferðar. Skammtur barkstera til inntöku var minnkaður smátt og smátt samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

### Sjúkdómshlé

Samsettu aðalendapunktarnir voru allt samanlagt sjúkdómshlé, skilgreint sem BVAS=0 (Birmingham Vasculitis Activity Score) ásamt prednisólóni/prednisóni  $\leq 4$  mg/dag og og hlutfall sjúklinga í sjúkdómshléi eftir bæði 36 og 48 vikna meðferð. BVAS=0 gefur til kynna að virk æðabólga sé ekki til staðar.

Samanborið við lyfleysu náðu sjúklingar sem fengu mepolizumab 300 mg marktækt lengra heildarsjúkdómshléi. Auk þess náði marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fengu mepolizumab 300 mg sjúkdómshléi bæði í viku 36 og viku 48 samanborið við lyfleysu (tafla 6).

Fyrir báða samsettu aðalendapunktana komu hagstæð áhrif í ljós samanborið við lyfleysu eftir meðferð með mepolizumabi 300 mg án tillits til þess hvort sjúklingar fengu ónæmisbælandi meðferð auk bakgrunnsmeðferðar með barksterum.

Með því að nota skilgreiningu á sjúkdómshléi sem er BVAS=0 ásamt prednisólóni/prednisóni  $\leq 7,5$  mg/dag, samkvæmt aukaendapunkti, náðu sjúklingar sem fengu mepolizumab 300 mg einnig marktækt lengra heildarsjúkdómshléi ( $p<0,001$ ) og herra hlutfall sjúklinga var í sjúkdómshléi bæði í viku 36 og viku 48 ( $p<0,001$ ) samanborið við lyfleysu.

**Tafla 6: Greining á samsettum aðalendapunktum**

|                                                  | Fjöldi (%) sjúklinga |                               |
|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
|                                                  | Lyfleysa<br>N=68     | Mepolizumab<br>300 mg<br>N=68 |
| <b>Samanlagt sjúkdómshlé á 52 vikum</b>          |                      |                               |
| 0                                                | 55 (81)              | 32 (47)                       |
| >0 til <12 vikur                                 | 8 (12)               | 8 (12)                        |
| 12 til <24 vikur                                 | 3 (4)                | 9 (13)                        |
| 24 til <36 vikur                                 | 0                    | 10 (15)                       |
| ≥36 vikur                                        | 2 (3)                | 9 (13)                        |
| Líkindahlutfall (mepolizumab/lyfleysa)           |                      | 5.91                          |
| 95% CI                                           | ---                  | 2,68, 13,03                   |
| p-gildi                                          | ---                  | <0,001                        |
| <b>Sjúklingar í sjúkdómshléi í viku 36 og 48</b> | 2 (3)                | 22 (32)                       |
| Líkindahlutfall (mepolizumab/lyfleysa)           |                      | 16,74                         |
| 95% CI                                           | ---                  | 3,61; 77,56                   |
| p-gildi                                          | ---                  | <0,001                        |

Líkindahlutfall >1 mepolizumabi í hag. Sjúkdómshlé: BVAS=0 og barksterar til inntöku ≤ 4 mg dag.

### Bakslag

Samanborið við lyfleysu var tíminn fram að fyrsta bakslagi marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab 300 mg ( $p<0,001$ ). Auk þess voru 50% færri tilvik bakslags árlega hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab samanborið við lyfleysu: 1,14 á móti 2,27.

### Minnkun notkunar barkstera til inntöku

Sjúklingar sem fengu mepolizumab fengu að meðaltali marktækt minni skammt barkstera til inntöku á dag í viku 48-52 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í viku 48 til 52 náðu 59% og 44% sjúklinga sem fengu meðferð með mepolizumabi meðalskammti barkstera til inntöku á dag ≤ 7,5 mg og ≤ 4 mg samanborið við 33% og 7% í lyfleysuhópnum. Hjá 18% sjúklinga í mepolizumab hópnum var hægt að draga alveg úr notkun barkstera til inntöku samanborið við hjá 3% í lyfleysuhópnum.

### ACQ-6 spurningalisti (Asthma Control Questionnaire – 6)

Marktækar framfarir með tilliti til meðalskors á ACQ-6 voru hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab í viku 49-52 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Rauðkyrningagersheilkenni

Rannsókn 200622 var slembuð, tvíblind 32 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 108 sjúklinga ≥ 12 ára með rauðkyrningagersheilkenni. Sjúklingar fengu 300 mg mepolizumab eða lyfleysu undir húð einu sinni á 4 vikna fresti ásamt yfirstandandi meðferð við rauðkyrningagersheilkenni. Í rannsókn 200622 fól meðferð við rauðkyrningagersheilkenni í sér en var ekki takmörkuð við barkstera til inntöku, ónæmisbælandi meðferð, frumudrepandi meðferð eða aðrar meðferðir við einkennum sem tengjast rauðkyrningagersheilkenni eins og omeprazol. Hjá sjúklingum í rannsókninni hafði rauðkyrningagersheilkenni blossað upp minnst tvisvar á síðustu 12 mánuðum og við skimun var fjöldi rauðkyrninga í blóði ≥ 1.000 frumur/míkról. Sjúklingar sem voru FIP1L1-PDGFRα kínasa jákvæðir voru útilokaðir frá rannsókninni. Aðalendapunktur rannsóknar 200622 var hlutfall sjúklinga sem varð fyrir því að rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp á 32 vikna meðferðartímabili. Skilgreining á „rauðkyrningagersheilkenni sem blossar upp“ er að klínísk teikn og einkenni rauðkyrningagersheilkennis ágerast sem verður til þess að þörf er á aukningu barkstera eða aukningu/viðbót frumudrepandi eða ónæmisbælandi meðferðar við rauðkyrningagersheilkenni eða blinduð gjöf virkra barkstera til inntöku vegna aukins magns rauðkyrninga í blóði (í ≥ 2 skipti).

Í aðalgreiningunni var gerður samanburður á sjúklingum þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp og sjúklingum sem hættu í rannsókninni, í mepolizumab- og lyfleysumeðferðarhópnum. Á 32 vikna meðferðartíma blossaði rauðkyrningagersheilkenni upp hjá 50% færri sjúklingum eða þeir hættu í rannsókninni þegar þeir fengu 300 mg mepolizumab, samanborið við lyfleysu; 28% miðað við 56% (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (sjá töflu 7).

Aukaendapunktur voru tíminn þar til rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp, hlutfall sjúklinga þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp frá viku 20 og út viku 32, tíðni þess að rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp og breyting frá upphafsgildi á umfangi þreytu. Allir aukaendapunktarnir voru tölfræðilega marktækir og studdu aðalendapunktinn (sjá mynd 2 og töflu 8).

**Tafla 7: Niðurstöður fyrir aðalendapunkt/greining á þýði sem til stóð að meðhöndla (rannsókn200622)**

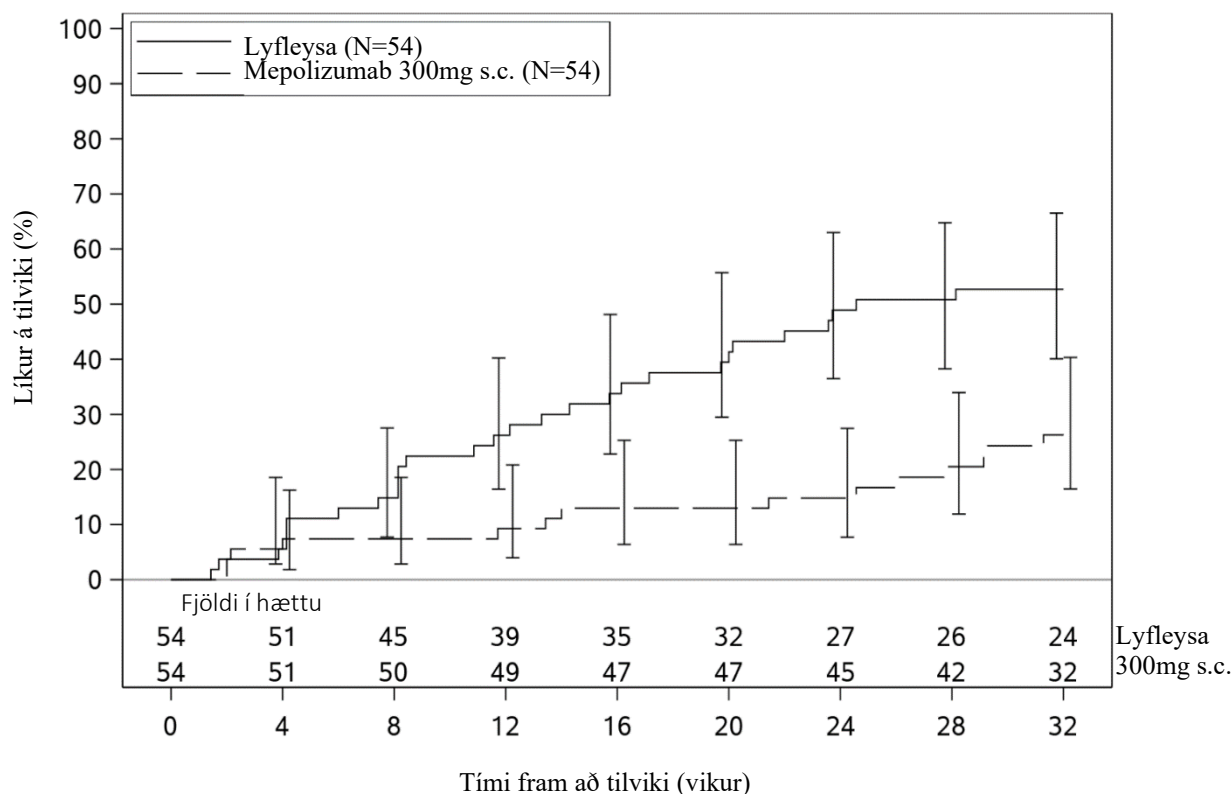
|                                                                                                     | <b>Mepolizumab<br/>300 mg<br/>N= 54</b> | <b>Lyfleysa<br/>N= 54</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| <b>Hlutfall sjúklinga þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp</b>                            |                                         |                           |
| Sjúklingar þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp $\geq 1$ eða sem hættu í rannsókninni (%) | 15 (28)                                 | 30 (56)                   |
| Sjúklingar þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp $\geq 1$ (%)                              | 14 (26)                                 | 28 (52)                   |
| Sjúklingar þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði ekki upp, sem hættu í rannsókninni (%)        | 1 (2)                                   | 2 (4)                     |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                                                            | 0,28 (0,12; 0,64)                       |                           |
| CMH p-gildi                                                                                         | 0,002                                   |                           |

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

#### Tími þar til rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp

Hjá sjúklingum sem fengu 300 mg mepolizumab var marktækt lengri tími þar til rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp samanborið við lyfleysu. Hætta á að rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp á meðferðartímanum var 66 % minni hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall: 0,34; 95 % CI 0,18; 0,67; p=0,002).

**Mynd 2: Kaplan Meier gaf yfir tíma þar til rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp**



**Tafla 8: Niðurstöður fyrir aðra aukaendapunkta hjá þýði sem til stóð að meðhöndla (rannsókn 200622)**

|                                                                                                                                                 | Mepolizumab<br>300 mg<br>N= 54 | Lyfleysa<br>N= 54 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Rauðkyrningagersheilkenni sem blossaði upp frá og með viku 20 og til og með viku 32                                                             |                                |                   |
| Sjúklingar þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp ≥1 eða sem hættu í rannsókninni (%)                                                   | 9 (17)                         | 19 (35)           |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                                                                                                        | 0,33 (0,13; 0,85)              |                   |
| CMH p-gildi                                                                                                                                     | 0,02                           |                   |
| Tíðni þess að rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp                                                                                            |                                |                   |
| Áætluð meðaltíðni/ár                                                                                                                            | 0,50                           | 1,46              |
| Tíðnihlutfall (95% CI) <sup>a</sup>                                                                                                             | 0,34 (0,19; 0,63)              |                   |
| p-gildi fyrir Wilcoxon Rank Sum prófi                                                                                                           | 0,002                          |                   |
| Breyting frá upphafsgildi á umfangi þreytu samkvæmt BFI (Brief Fatigue Inventory) Ítem 3 (mesta þreyta síðustu 24 klst.) í viku 32 <sup>b</sup> |                                |                   |
| Miðgildi breytingar á BFI ítem 3                                                                                                                | -0,66                          | 0,32              |
| Samanburður (mepolizumab og lyfleysa) p-gildi fyrir Wilcoxon Rank Sum próf                                                                      | 0,036                          |                   |

<sup>a</sup> tíðnihlutfall <1 mepolizumabi í hag.

<sup>b</sup> sjúklingar þar sem upplýsingar vantar þ.m.t. lélegasta gildi sem kom fram. BFI item 3 kvarði: 0 = engin þreyta til 10 = mesta þreyta sem hægt er að ímynda sér.

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

### Opin framhaldsrannsókn

Rannsókn 205203 var 20 vikna opin rannsókn, framhald rannsóknar 200622. Leyft var að aðlaga meðferð við rauðkyrningagersheilkenni að hefðbundinni meðferð meðan meðferð með mepolizumabi var viðhaldið, byrjað í viku 4. Í rannsókninni var áhrifum mepolizumabs í að draga úr því að rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp eins og greint var frá í rannsókn 200622 viðhaldið hjá sjúklingum sem héldu áfram á meðferð með mepolizumabi í rannsókn 205203, þar sem sjúkdómurinn blossaði ekki upp hjá 94% (47/50) sjúklinga.

Hjá þeim 72 sjúklingum sem þurftu á barksterum til inntöku að halda í viku 0 til 4 í opnu framhaldsrannsókninni náðu 28% sjúklinga að minnka meðaldagskammt barkstera til inntöku um  $\geq 50\%$  í viku 16 til 20.

### Börn

#### *Alvarlegur þrálátur rauðkyrningaastmi*

Í MEA115588 rannsókninni og í tvíblindu samanburðarrannsókninni með lyfleysu 200862 tóku þátt 34 unglingar (12 til 17 ára). Af þessum 34 þátttakendum fengu 12 lyfleysu, 9 fengu 75 mg af mepolizumabi í bláæð og 13 fengu 100 mg af mepolizumabi undir húð. Í sameiginlegri greiningu þessara rannsókna sást 40% minnkun á klínískt marktækri versnun hjá unglingum eftir meðferð með mepolizumabi samanborið við lyfleysu (tíðnihlutfall 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

#### *Ofnæmishnúðager*

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára.

#### *Rauðkyrningagersheilkenni*

Fjórir unglingar (12 til 17 ára) voru skráðir í rannsókn 200622. Einn unglingur fékk 300 mg mepolizumab og 3 fengu lyfleysu í 32 vikur. Hjá eina unglingnum sem fékk mepolizumab í 32 vikna 200622 rannsókninni blossaði rauðkyrningagersheilkenni ekki upp. Allir 4 sem luku rannsókn 200622 héldu áfram í 20 vikna opinni framhaldsrannsókn 205203 þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp hjá einum af þessum 4 unglingum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með astma og langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi reyndust lyfjahvörf mepolizumabs nokkurn veginn í hlutfalli við skammtastærð á skammtabilinu 12,5 mg til 250 mg. Við gjöf mepolizumab 300 mg undir húð var útsetning u.þ.b. þrisvar sinnum meiri en altæk útsetning við gjöf mepolizumab 100 mg. Eftir gjöf staks 100 mg skammts undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum var altæk útsetning fyrir mepolizumabi sambærileg milli lyfjaforma.

### Frásög

Mepolizumab frásogaðist hægt eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum með astma, miðgildi tíma að hámarkspéttni í plasma ( $T_{max}$ ) var á bilinu 4 til 8 dagar.

Nýting mepolizumabs eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum var 64% við gjöf í kvið, 71% í læri og 75% í handlegg. Hjá sjúklingum með astma var nýting mepolizumabs sem gefið var undir húð á bilinu 74-80%. Þegar stöðugri þéttni er náð eftir endurtekna gjöf undir húð á 4 vikna fresti er uppsöfnunin u.þ.b. tvöföld.

### Dreifing

Eftir gjöf á stökum skammti í bláæð hjá sjúklingum með astma er dreifingarrúmmál mepolizumabs að meðaltali 55 til 85 ml/kg.

## Umbrot

Mepolizumab er einstofna mannaaðlagað IgG1 mótefni sem brotið er niður af próteinsundrandi ensímum sem eru dreifð víða um líkamann, ekki eingöngu í lifrarvef.

## Brotthvarf

Eftir gjöf á stökum skammti í bláæð hjá sjúklingum með astma er altæk úthreinsun að meðaltali á bilinu 1,9 til 3,3 ml/sólarhring/kg, með meðalhelmingunartíma brotthvarfs u.þ.b. 20 dagar. Eftir gjöf mepolizumabs undir húð var meðalhelmingunartími brotthvarfs ( $t_{1/2}$ ) á bilinu 16 til 22 dagar. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var altæk úthreinsun mepolizumabs áætluð 3,1 ml/sólarhring/kg.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$ ára)*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum (N=90) um lyfjahvörf hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára). Í þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum komu hins vegar engar vísbendingar fram um áhrif aldurs á bilinu 12 til 82 ár á lyfjahvörf mepolizumabs.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mepolizumabs. Samkvæmt þýðisgreiningum á lyfjahvörfum er ekki þörf á skammtaálögun hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á milli 50-80 ml/mín. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með kreatínínúthreinsun  $< 50$  ml/mín.

### *Skert lifrarástarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif skertrar lifrarástarfsemi á lyfjahvörf mepolizumabs. Þar sem mepolizumab er brotið niður af próteinsundrandi ensímum sem eru dreifð víða og takmarkast ekki við lifrarvef, er ekki líklegt að breytingar á lifrarástarfsemi hafi áhrif á brotthvarf mepolizumabs.

## *Börn*

### Alvarlegur rauðkyrningaastmi og rauðkyrningagersheilkenni

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum (59 börn með rauðkyrningabólgu í vélinda, 55 börn með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma og 1 barn með rauðkyrningagersheilkenni). Lyfjahvörf mepolizumabs eftir gjöf í bláæð voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í rannsókn sem var gerð hjá börnum 2-17 ára með rauðkyrningabólgu í vélinda. Að verulegu leyti var hægt að spá fyrir um lyfjahvörf hjá börnum út frá fullorðnum, að teknu tilliti til líkamsþyngdar. Lyfjahvörf mepolizumabs hjá unglingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma eða rauðkyrningagersheilkenni sem tóku þátt í 3. stigs rannsóknum voru í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf hjá börnum eftir lyfjagjöf undir húð hjá sjúklingum 6 til 11 ára með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma voru rannsökuð í opinni rannsókn án samanburðar sem stóð yfir í 12 vikur. Lyfjahvörf hjá börnum voru í stórum dráttum sambærileg við hjá fullorðnum og unglingum eftir að tekið hafði verið tillit til líkamsþyngdar og aðgengis. Nýting við lyfjagjöf undir húð virðist fullkomin samanborið við það sem sést hjá fullorðnum og unglingum sem er um 76%. Útsetning eftir lyfjagjöf undir húð á annaðhvort 40 mg (fyrir  $< 40$  kg að þyngd) eða 100 mg (fyrir  $\geq 40$  kg að þyngd) var 1,32 og 1,97-falt það sem sést hjá fullorðnum við 100 mg. Rannsókn á 40 mg undir húð skammtaáætlun gefið á 4 vikna fresti hjá börnum 6 til 11 ára yfir 15-70 kg breitt þyngdarbil með lyfjahvarfalíkani og hermilíkani bendir til þess að útsetningin í þessari

skammtaáætlun myndi haldast að meðaltali innan 38% fyrir fullorðna við 100 mg. Þessi skammtaáætlun er talin ásættanleg vegna hins breiða lækningarlega stuðuls mepolizumabs.

### Ofnæmishnúðager

Sagt var fyrir um lyfjahvörf mepolizumabs hjá börnum (6 til 17 ára) með ofnæmishnúðager með líkani og hermilíkani samkvæmt lyfjahvörfum við aðra rauðkyrningasjúkdóma og gert er ráð fyrir að samræmi sé á þeim og lyfjahvörfum hjá börnum með alvarlegan rauðkyrningaastma. Ráðlögð skömmtun hjá börnum 6 til 11 ára sem vega á bilinu 15-70 kg gerir ráð fyrir að útsetning haldist að meðaltali innan 26% miðað við hjá fullorðnum við 300 mg.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Þar sem mepolizumab er einstofna mótefni hafa ekki verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefti eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

### Eiturefnafræði og/eða lyfjafræði hjá dýrum

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi eða eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá öpum. Gjöf í bláæð eða undir húð hjá öpum tengdist fækkun rauðkyrninga í útlægum vefjum og lungum, án eiturefnafræðilegra áhrifa.

Rauðkyrningar eru taldir tengjast svörun ónæmiskerfisins við nokkrum sníkjudýrasýkingum. Rannsóknir gerðar hjá músunum sem fengu and-IL-5 mótefni eða voru með arfgengan skort á IL-5 eða rauðkyrningum hafa ekki sýnt skerta hæfni gegn sníkjudýrasýkingum. Þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

### Frjósemi

Engin skerðing á frjósemi kom fram í rannsókn á frjósemi og eiturverkunum á æxlun hjá músunum sem gerðar voru með hliðstæðu mótefni sem hindrar IL-5 í músunum. Í þessari rannsókn fólst ekki mat á goti eða virkni hjá afkvæmum.

### Meðganga

Mepolizumab hafði engin áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísis/fósturs eða afkvæma eftir fæðingu hjá öpum (þ.m.t. starfsemi ónæmiskerfis). Rannsóknir á vansköpun, innvortis eða á beinagrind voru ekki gerðar. Upplýsingar frá cynomolgus öpum sýna að mepolizumab fer yfir fylgju. Þéttni mepolizumabs var u.þ.b. 1,2-2,4 sinnum hærri hjá ungbörnum en mæðrunum í nokkra mánuði eftir fæðingu og hafði ekki áhrif á ónæmiskerfi ungbarnanna.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Súkrósi  
Tvíbasíkt natriúmfosfatheptahýdrat  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Pólýsorbit 80  
Tvínatriúmedetat  
Vatn fyrir stungulyf

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

## 6.3 Geymslupól

3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ef það er nauðsynlegt þá má taka áfylltan lyfjapenna og áfyllta(r) sprautu(r) úr kæli og geyma í óopnuðum umbúðum í allt að 7 daga við stofuhita (allt að 30°C), ef varið gegn ljósi. Farga skal pakkningunni ef hún er geymd utan kælis í meira en 7 daga.

Gefa þarf áfyllta lyfjapennann eða áfylltu sprautuna/sprauturnar innan 8 klukkustunda eftir að pakkningin hefur verið rofin. Farga skal pakkningunni ef ekki er búið að gefa lyfið innan 8 klukkustunda.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

1 ml af lausn í sprautu úr gleri af tegund 1 með áfastri nál (ryðfrítt stál) í áfylltum lyfjapenna.

Pakkningastærðir:

1 áfylltur lyfjapenni

Fjölpakkning sem inniheldur 3 áfyllta lyfjapenna (3 pakkningar með 1)

Fjölpakkning sem inniheldur 9 áfyllta lyfjapenna (9 pakkningar með 1)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 ml af lausn í sprautu úr gleri af tegund 1 með áfastri nál (ryðfrítt stál) og sjálfvirkum nálaröryggisbúnaði.

Pakkningastærðir:

1 áfyllt sprauta

Fjölpakkning sem inniheldur 3 áfylltar sprautur (3 pakkningar með 1)

Fjölpakkning sem inniheldur 9 áfylltar sprautur (9 pakkningar með 1)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

0,4 ml af lausn í 1 ml sprautu úr gleri af tegund 1 með áfastri nál (ryðfrítt stál) og sjálfvirkum nálaröryggisbúnaði.

Pakkningastærðir:

1 áfyllt sprauta

Fjölpakkning sem inniheldur 3 áfylltar sprautur (3 pakkningar með 1)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Fyrir gjöf lyfsins þarf að skoða lausnina. Lausnin á að vera tær til ópallýsandi og litlaus til fölgul eða fölblún. Ef lausnin er skýjuð, upplituð eða inniheldur agnir þá á ekki að nota lausnina.

Eftir að áfyllti lyfjapenninn eða áfyllta sprautan/áfylltu sprauturnar hefur/hafa verið tekin/teknar úr kæli skal leyfa pennanum eða sprautu(m) að ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur áður en Nucala inndælingin er gefin.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Nucala í áfylltum lyfjapenna eða áfylltri sprautu/áfylltum sprautum undir húð er að finna í lok fylgiseðilsins.

### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/15/1043/003 1 áfylltur lyfjapenni

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) áfylltir lyfjapennar (fjölpakkning)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) áfylltir lyfjapennar (fjölpakkning)

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/15/1043/005 1 áfyllt sprauta

EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) áfylltar sprautur (fjölpakkning)

EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) áfylltar sprautur (fjölpakkning)

Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/15/1043/009 1 áfyllt sprauta

EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) áfylltar sprautur (fjölpakkning)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. desember 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Nucala 100 mg stungulyfsstofn, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af mepolizumabi. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 100 mg af mepolizumabi.

Mepolizumab er einstofna mannaaðlagð mót efni framleitt í eggjastokkafrumum kínerskra hamstra með raðbrigðærfdætni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn

Frostþurrkað hvítt duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Nucala er ætlað sem viðbótarmeðferð við alvarlegum þrálátum rauðkyrningaastma hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

#### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Nucala er ætlað sem viðbótarmeðferð ásamt barksterum í nef við meðferð hjá fullorðnum með svæsna langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi þegar ekki næst fullnægjandi stjórn á sjúkdómnum með altækum barksterum og/eða með skurðaðgerð.

#### Ofnæmishnúðager (eosinophilic granulomatosis with polyangitis)

Nucala er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum 6 ára og eldri með ofnæmishnúðager með köstum (relapsing-remitting) eða þrálátt ofnæmishnúðager.

#### Rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome (HES))

Nucala er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á rauðkyrningagersheilkenni án annarrar greinanlegrar orsakar sem tengist ekki blóðmynd (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins lækna með reynslu af greiningu og meðferð alvarlegs þráláts rauðkyrningaastma, langvinnrar nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðagers eða rauðkyrningagersheilkennis skulu ávísa Nucala.

## Skammtar

### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

#### *Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 100 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

#### *Börn á aldrinum 6 til 11 ára*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 40 mg undir húð á 4 vikna fresti.

Nucala er ætlað til langtímameðferðar. Íhuga skal þörf fyrir áframhaldandi meðferð a.m.k. árlega og hún byggð á mati læknisins á alvarleika sjúkdómsins og árangri við að ná stjórn á versnun.

### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

#### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 100 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Nucala er ætlað til langtímameðferðar. Íhuga mætti aðra meðferðarkosti hjá sjúklingum sem hafa ekki svarað meðferð eftir 24 vikna meðferð á langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi. Sjúklingar sem hafa svarað meðferð að hluta til í byrjun gætu sýnt framfarir við áframhaldandi meðferð umfram 24 vikur.

### Ofnæmishnúðager

#### *Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri*

Ráðlagður skammtur af mepolizumab 300 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Skömmun mepolizumabs hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára með ofnæmishnúðager var ákvörðuð með stuðningi frá gögnum úr líkönum og hermilíkönnum (sjá kafla 5.2).

#### *Börn 6 til 11 ára sem vega $\geq 40$ kg*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 200 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

#### *Börn 6 til 11 ára sem vega $< 40$ kg*

Ráðlagður skammtur af mepolizumabi er 100 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Nucala er ætlað til langtímameðferðar. Íhuga skal þörf fyrir áframhaldandi meðferð a.m.k. árlega og hún byggð á mati læknisins á alvarleika sjúkdómsins og árangri við að ná stjórn á versnun. Sjúklinga sem fá lífshættuleg einkenni ofnæmishnúðagers á einnig að meta með tilliti til áframhaldandi meðferðar, þar sem Nucala hefur ekki varið rannsakað hjá þeim hóp.

### Rauðkyrningagersheilkenni

#### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af mepolizumab 300 mg undir húð einu sinni á 4 vikna fresti.

Nucala er ætlað til langtímameðferðar. Íhuga skal þörf fyrir áframhaldandi meðferð a.m.k. árlega og hún byggð á mati læknisins á alvarleika sjúkdómsins og árangri við að ná stjórn á versnun.

Sjúklinga sem fá lífshættuleg einkenni rauðkyrningagersheilkennis á einnig að meta með tilliti til áframhaldandi meðferðar, þar sem Nucala hefur ekki varið rannsakað hjá þessum hóp.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir sjúklingar*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Börn*

#### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Börn yngri en 6 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mepolizumabs hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Börn á aldrinum 6 til 17 ára

Skammtar mepolizumabs hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma hafa verið ákvarðaðir samkvæmt takmörkuðum rannsóknum á verkun, lyfjahvörfum og lyfhrifum með stuðningi frá gögnum úr líkönum og hermilíkönnum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

#### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi hjá börnum yngri en 18 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára við langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Ofnæmishnúðager hjá börnum yngri en 6 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mepolizumabs hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir

#### Rauðkyrningagersheilkenni hjá börnum yngri en 18 ára

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun mepolizumabs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Lyfjagiöf

Nucala er aðeins til inndælingar undir húð og skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni. Lyfinu má sprauta í upphandlegg, læri eða kvið.

Við skammta sem krefjast fleiri en einnar inndælingar er ráðlagt að hafa minnst 5 cm á milli stungustaða hverrar inndælingar.

Stofninn á að blanda fyrir lyfjagiöf og blönduð lausn skal notuð strax. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

Hvert hettuglas af mepolizumabi skal notað fyrir einn sjúkling og farga skal öllum leifum í hettuglasinu.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Versnun astma

Mepolizumab á ekki að nota við bráðri versnun astma.

Astmatengdar aukaverkanir eða versnun getur komið fram meðan á meðferð stendur. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að leita ráða hjá lækni ef ekki næst stjórn á astmanum eða hann versnar eftir að meðferð er hafin.

#### Barksterar

Ekki er mælt með að notkun barkstera sé hætt skyndilega eftir að meðferð með mepolizumabi er hafin. Ef draga þarf úr notkun barkstera skal minnka skammta smám saman og slíkt gert undir eftirliti læknis.

#### Ofnæmi og viðbrögð tengd lyfjagjöf

Bráð og síðbúin altæk viðbrögð, þ.m.t. ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmiskast, ofsakláði, ofnæmisbjúgur, útbrot, berkjukrampi, lágþrýstingur) hafa komið fram eftir gjöf mepolizumabs. Þessi viðbrögð koma yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda frá lyfjagjöf, en geta í sumum tilvikum verið síðbúin (þ.e. yfirleitt innan nokkurra daga). Þessi viðbrögð geta komið fram í fyrsta skipti eftir meðferð í langan tíma (sjá kafla 4.8). Ef upp koma ofnæmisviðbrögð á að hefja viðeigandi meðferð samkvæmt klínískri ábendingu.

#### Sýkingar af völdum sníkjudýra

Rauðkyrningar geta tekið þátt í ónæmissvörun við sumum sýkingum af völdum sníkjuorma. Sjúklinga með sýkingar af völdum sníkjuorma skal meðhöndla áður en meðferð er hafin. Ef sjúklingar sýkjast meðan á meðferð með mepolizumabi stendur og svara ekki meðferð við sníkjuormasýkingu, skal íhuga að hætta meðferð tímabundið.

#### Ofnæmishnúðager sem getur skaðað líffæri eða er lífshættulegt

Nucala hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager sem getur skaðað líffæri eða er lífshættulegt (sjá kafla 4.2).

#### Lífshættulegt rauðkyrningagersheilkenni

Nucala hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lífshættuleg einkenni rauðkyrningagersheilkennis (sjá kafla 4.2).

#### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Cýtókróm P450 ensím, útlæðidælur og próteinbindingarferli koma ekki að úthreinsun mepolizumabs. Aukin þéttni forbólgufrumuboða (t.d. IL-6), vegna milliverkunar við samstofna viðtaka á lifrarfrumum, hefur reynst bæla myndun CYP450 ensíma og lyfjaferja, en hækkun altækra forbólgu lífmerkja er hins vegar mjög lítil þegar um alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma er að ræða og engar visbendingar eru um tjáningu alfa IL-5 viðtaka á lifrarfrumum. Líkur á milliverkunum við mepolizumab eru því taldar litlar.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (innan við 300 þunganir) um notkun mepolizumabs á meðgöngu. Mepolizumab fer yfir fylgju hjá öpum. Dýrarrannsóknir benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort föstur hjá mönnum geti orðið fyrir skaða.

Til öryggis ætti að forðast notkun Nucala á meðgöngu. Aðeins skal íhuga að gefa Nucala á meðgöngu ef áætlaður ávinningur fyrir móður er meiri en hugsanleg áhætta fyrir föstur.

##### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi útskilnað mepolizumabs í brjóstamjólk. Mepolizumab var hins vegar skilið út í mjólk hjá cynomolgus öpum í þéttni sem var innan við 0,5% af þéttni sem greinist í plasma.

Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með Nucala að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð fyrir móðurina.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Í dýrarrannsóknum komu engar aukaverkanir fram af and-IL-5 meðferð á frjósemi (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Nucala hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggi

##### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum og unglingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, voru algengustu aukaverkanirnar sem greint væri frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur (20%), viðbrögð á stungustað (8%) og bakverkur (6%).

##### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur (18%) og bakverkur (7%).

#### Ofnæmishnúðager

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager, voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur (32%), viðbrögð á stungustað (15%) og bakverkur (13%). Greint var frá altæku ofnæmi/ofnæmisviðbrögðum hjá 4% sjúklinga í hópnum með ofnæmishnúðager.

#### Rauðkyrningagersheilkenni

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum rauðkyrningagersheilkenni, voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur (13%), þvagfærasýking (9%), viðbrögð á stungustað (7%) og hiti (7%).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér fyrir neðan eru sýndar aukaverkanir úr rannsóknum með samanburði við lyfleysu á alvarlegum rauðkyrningaastma hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab 100 mg undir húð (n=263) úr slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 52 vikur hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi sem fengu 100 mg mepolizumab undir húð (n=206), hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager sem fengu 300 mg mepolizumab undir húð (n=68), í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 32 vikur hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni sem fengu mepolizumab 300 mg undir húð (n= 54), og úr tilkynningum eftir markaðssetningu. Öryggisupplýsingar liggja einnig fyrir úr opnum framhaldsrannsóknum hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (n=998) þar sem miðgildi meðferðartíma var 2,8 ár (á bilinu 4 vikur til 4,5 ár). Öryggi mepolizumabs við rauðkyrningagersheilkenni hjá sjúklingum (n=102) sem tóku þátt í 20 vikna opinni framhaldsrannsókn var svipað og öryggi hjá sjúklingum í lykilsamanburðarrannsókninni með lyfleysu.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka er alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Líffæraflokkur                                    | Aukaverkanir                                                                                 | Tíðni                           |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | Neðri öndunarþvagasýking<br>Þvagfærasýking<br>Kokbólga<br>Ristill**                          | Algengar<br><br>Sjaldgæfar      |
| Ónæmiskerfi                                       | Ofnæmisviðbrögð (altækt ofnæmi)*<br><br>Bráðaofnæmi**                                        | Algengar<br><br>Mjög sjaldgæfar |
| Taugakerfi                                        | Höfuðverkur                                                                                  | Mjög algengar                   |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | Nefstífla                                                                                    | Algengar                        |
| Meltingarfæri                                     | Verkur ofarlega í kvið                                                                       | Algengar                        |
| Húð og undirhúð                                   | Exem                                                                                         | Algengar                        |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Bakverkur<br>Liðverkir**                                                                     | Algengar                        |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð tengd lyfjagjöf (altæk, ekki ofnæmi)***<br>Staðbundin viðbrögð á stungustað<br>Hiti | Algengar                        |

\* Greint hefur verið frá altækum viðbrögðum, þ.m.t. ofnæmi í heildartíðni sem er sambærileg og fyrir lyfleysu í rannsóknum á alvarlegum rauðkyrningaastma. Sjá dæmi um einkenni sem greint var frá og tengdust þessu og lýsingu á tíma þar til þær komu fram í kafla 4.4.

\*\* Tilkynnt eftir markaðssetningu

\*\*\* Algengustu einkenni tengd altækum viðbrögðum við lyfjagjöf sem ekki voru ofnæmi hjá sjúklingum í rannsóknum á alvarlegum rauðkyrningaastma voru útbrot, andlitsroði og vöðvaverkir; þessum einkennum var sjaldan greint frá og hjá <1% sjúklinga sem fengu 100 mg af mepolizumabi undir húð.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

*Altæk viðbrögð þ.m.t. ofnæmisviðbrögð, hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi*

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 52 vikur var greint frá altækum ofnæmisviðbrögðum (ofnæmi gerð I) hjá 2 sjúklingum (<1%) í hópnum sem fékk mepolizumab 100 mg og engum sjúklingi í lyfleysuhópnum. Ekki var greint frá öðrum altækum viðbrögðum í hópnum sem fékk mepolizumab 100 mg en hjá 1 sjúklingi (<1%) í lyfleysuhópnum.

*Altæk viðbrögð þ.m.t. ofnæmisviðbrögð, hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager*

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 52 vikur var hlutfall sjúklinga sem fékk altæk viðbrögð (ofnæmi og önnur viðbrögð) 6% í hópnum sem fékk 300 mg mepolizumab og 1% í lyfleysuhópnum. Greint var frá altæku ofnæmi/ofnæmisviðbrögðum hjá 4% sjúklinga í hópnum sem fékk 300 mg mepolizumab og 1% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Greint var frá altækum viðbrögðum öðrum en ofnæmi (ofnæmisbjúg) hjá 1 (1%) sjúklingi í hópnum sem fékk 300 mg mepolizumab og engum sjúklingi í lyfleysuhópnum.

*Altæk viðbrögð þ.m.t. ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni*

Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu sem stóð í 32 vikur greindi 1 sjúklingur (2%) frá altækum (öðrum) viðbrögðum í hópnum sem fékk 300 mg mepolizumab (fjölhreiðra húðútbrot) og enginn sjúklingur í lyfleysuhópnum.

*Staðbundin viðbrögð á stungustað*

#### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu var tíðni staðbundinna viðbragða á stungustað 8% fyrir 100 mg af mepolizumabi sem gefið var undir húð og 3% fyrir lyfleysu. Ekkert þessara tilvika var alvarlegt, öll voru þau væg til miðlungsmikil og meirihluti þeirra gekk til baka á nokkrum dögum. Staðbundin viðbrögð á stungustað komu aðallega fram í upphafi meðferðar og innan fyrstu 3 inndælinganna, en sjaldnar var greint frá þeim við síðari inndælingar. Algengustu einkenni sem greint var frá í þessum tilvikum voru m.a. verkur, roðapöt, þroti, kláði og sviði.

#### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu komu staðbundin viðbrögð á stungustað fram (t.d. roði, kláði) hjá 2% sjúklinga sem fengu mepolizumab 100 mg samanborið við <1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

#### Ofnæmishnúðager

Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu komu staðbundin viðbrögð á stungustað fram (t.d. verkur, roði, þroti) hjá 15% sjúklinga sem fengu 300 mg mepolizumab samanborið við 13% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Rauðkyrningagersheilkenni

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu komu staðbundin viðbrögð á stungustað fram (t.d. sviði, kláði) hjá 7% sjúklinga sem fengu mepolizumab 300 mg samanborið við 4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Börn

#### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Þrjátíu og sjö unglingar (á aldrinum 12-17 ára) voru skráðir í fjórar samanburðarrannsóknir með lyfleysu (25 fengu meðferð með mepolizumabi í bláæð eða undir húð) sem stóðu yfir í 24 til 52 vikur. Þrjátíu og sex börn (á aldrinum 6 til 11 ára) fengu mepolizumab undir húð í opinni rannsókn í 12 vikur. Eftir 8 vikna meðferðarhlé fengu 30 af þessum sjúklingum mepolizumab í 52 vikur til viðbótar. Öryggi lyfsins var svipað og sést hefur hjá fullorðnum. Engar aukaverkanir voru greindar til viðbótar.

### Rauðkyrningagersheilkenni

Fjórir unglingar 12 til 17 ára voru skráðir í samanburðarrannsókn með lyfleysu 200622. Einn unglingur fékk 300 mg mepolizumab og 3 fengu lyfleysu í 32 vikur. Allir 4 héldu áfram í 20 vikna opinni framhaldsrannsókn 205203 (sjá kafla 5.1).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtn**

Stakir skammtar, allt að 1.500 mg voru gefnir í bláæð í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með rauðkyrningasjúkdóm án vísbendinga um skammtatengdar eiturverkanir.

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtn mepolizumabs. Ef ofskömmtn verður skal sjúklingurinn fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Frekari meðferð skal vera eins og við á klínískt eða samkvæmt fyrirliggjandi ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð á hverjum stað.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, önnur altæk (systemic) lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, ATC-flokkur: R03DX09.

#### Verkunarháttur

Mepolizumab er einstofna mannaaðlagað mót efni (IgG1, kappa) sem ræðst á interleukín-5 (IL-5) í mönnum af mikilli sækni og sértækni. IL-5 er aðalfrumuboðefnið sem stýrir vexti og sérhæfingu, nýliðun, virkjun og lifun rauðkyrninga. Mepolizumab hindrar lífvirkni IL-5 við nanómólstyrk með því að hindra bindingu IL-5 við alfakeðju IL-5 viðtakakomplexins sem tjáður er á yfirborði rauðkyrningafrumunnar og kemur þannig í veg fyrir að IL-5 sendi boð og dregur úr framleiðslu og lifun rauðkyrninga.

## Lyfhrif

### *Alvarlegur rauðkyrningaastmi*

Hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (fullorðnir/unglingar), eftir gjöf 100 mg skammts undir húð á 4 vikna fresti í 32 vikur, fækkaði rauðkyrningum í blóði úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi sem var 290 í 40 frumur/míkról í viku 32 (n=182), 84% fækkun miðað við lyfleysu. Þessu umfangi fækkunar rauðkyrninga var viðhaldið hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (n=998) þar sem miðgildi meðferðartíma var 2,8 ár (á bilinu 4 vikur til 4,5 ár) í opinni framhaldsrannsókn.

Hjá börnum á aldrinum 6 til 11 ára með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma sem gefið var mepolizumab undir húð á 4 vikna fresti í 52 vikur, fækkaði rauðkyrningum í blóði úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi að viku 52 sem var 306 (n=16) í 48 (n=15) eftir 40 mg (fyrir <40 kg að þyngd) og 331 í 44 frumur/míkról (n=10) eftir 100 mg (fyrir ≥40 kg að þyngd), minnkun frá upphafsgildi um 85% og 87%, tilgreint í sömu röð.

Hjá fullorðnum, unglingum og börnum kom fækkun af þessari stærðargráðu fram á 4 meðferðarvikum.

### *Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi*

Hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi fækkaði rauðkyrningum í blóði úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi sem var 390 (n=206) í 60 frumur/míkról (n=126) fram að viku 52 eftir gjöf 100 mg mepolizumab undir húð á 4 vikna fresti í 52 vikur, sem samsvarar 83% lækkun margfeldismeðaltals samanborið við lyfleysu. Þetta umfang lækkunar kom í ljós innan 4 vikna meðferðar og viðhélst allan meðferðartímann, 52 vikur.

### *Ofnæmishnúðager*

Hjá sjúklingum með ofnæmishnúðager, eftir 300 mg mepolizumab skammt undir húð á 4 vikna fresti í 52 vikur fækkaði rauðkyrningum í blóði úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi sem var 177 (n=68) í 38 frumur/míkról (n=64) í viku 52. Lækkun margfeldismeðaltals var 83% samanborið við lyfleysu og þetta umfang lækkunar kom í ljós innan 4 vikna meðferðar.

### *Rauðkyrningagersheilkenni*

Hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni (fullorðnir/unglingar), eftir gjöf 300 mg skammts af mepolizumabi undir húð á 4 vikna fresti í 32 vikur, fækkaði rauðkyrningum í blóði á fyrstu 2 vikum meðferðar. Í viku 32 hafði rauðkyrningum í blóði fækkað úr margfeldismeðaltali fjölda í upphafi sem var 1.460 (n=54) í 70 frumur/míkról (n=48) og lækkun margfeldismeðaltals var 92% samanborið við lyfleysu. Þetta umfang lækkunar viðhélst í 20 vikur til viðbótar hjá sjúklingum sem héldu áfram meðferð með mepolizumabi í opinni framhaldsrannsókn.

## Ónæmingargeta

### *Alvarlegur rauðkyrningaastmi, langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi, ofnæmishnúðager og rauðkyrningagersheilkenni*

Í samræmi við öfluga ónæmingargetu prótein- og peptíðlyfja, geta sjúklingar þróað mótefni gegn mepolizumabi eftir meðferð. Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu, höfðu 15/260 (6%) fullorðinna og unglinga með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma sem fengu meðferð með 100 mg skammti, 6/196 (3%) fullorðinna með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi sem fengu 100 mg skammt, 1/68 (<2%) fullorðinna með ofnæmishnúðager sem fengu 300 mg mepolizumab skammt og 1/53 (2%) fullorðinna og unglinga með rauðkyrningagersheilkenni sem fengu 300 mg mepolizumab skammt undir húð greinanleg and-mepolizumab mótefni eftir að hafa fengið a.m.k. einn skammt af mepolizumabi.

Ónæmingargeta mepolizumabs hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma (n=998) þar sem miðgildi meðferðartíma var 2,8 ár (á bilinu 4 vikur til 4,5 ár) og hjá sjúklingum með

rauðkyrningagersheilkenni (n=102) sem fengu meðferð í 20 vikur í opinni framhaldsrannsókn, var svipuð og kom fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Hjá börnum á aldrinum 6 til 11 ára með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma eftir annaðhvort 40 mg undir húð (fyrir <40 kg að þyngd) eða 100 mg undir húð (fyrir ≥40 kg að þyngd) voru 2/35 (6%) með greinanleg and-mepolizumab mótefni eftir að hafa fengið a.m.k. einn skammt af mepolizumabi í upphaflega stutta fasa rannsóknarinnar. Engin börn voru með greinanleg and-mepolizumab mótefni í langtímafasa rannsóknarinnar. Hlutleysandi mótefni greindust hjá einum fullorðnum einstaklingi með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma en engum með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðageri eða rauðkyrningagersheilkenni. And-mepolizumab mótefni höfðu ekki veruleg áhrif á lyfjahvörf og lyfhrif mepolizumabs hjá meirihluta sjúklinganna og engar vísbendingar voru um tengsl milli mótefnatíttra og breytinga á þéttni rauðkyrninga í blóði.

## Verkun

### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Verkun mepolizumabs við meðferð valins hóps sjúklinga með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma var metin í 3 slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum með samhliða hópum, sem stóðu í 24-52 vikur, hjá sjúklingum 12 ára og eldri. Hjá þessum sjúklingum náðist annaðhvort ekki stjórn á astmanum (a.m.k. alvarleg versnun tvisvar sinnum síðastliðna 12 mánuði) með hefðbundinni meðferð, þ.m.t. a.m.k. stórir skammtar barkstera til innöndunar ásamt viðbótar viðhaldsmeðferð, eða þeir voru háðir altækum barksterum. Viðbótar viðhaldsmeðferðir voru m.a. langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar, lyf sem hafa áhrif á leukotríen, langverkandi múskarín hemlar, teófyllín og barksterar til inntöku.

Í rannsóknunum tveimur á versnun MEA1122997 og MEA115588 tóku þátt alls 1.192 sjúklingar, 60% konur, með meðalaldur 49 ár (á bilinu 12-82). Hlutfall sjúklinga á viðhaldsmeðferð með barksterum til inntöku var annars vegar 31% og hins vegar 24%. Sjúklingar þurftu að hafa sögu um tvö eða fleiri tilvik alvarlegrar versnunar á astma síðastliðna 12 mánuði, sem kröfðust meðferðar með barksterum til inntöku eða altækum barksterum og skerta lungnastarfsemi í upphafi (FEV<sub>1</sub><80% fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs hjá fullorðnum og <90% hjá unglíngum). Meðalfjöldi tilvika um versnun árið á undan var 3,6 og áætlað meðalgildi FEV<sub>1</sub> fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs var 60%. Sjúklingar héldu áfram að nota astmalyfin sín meðan á rannsóknunum stóð.

Í rannsókninni á minnkun skammta á barksterum til inntöku, MEA115575, tóku alls 135 sjúklingar þátt (55% voru konur og meðalaldurinn 50 ár) sem fengu daglega meðferð með barksterum til inntöku (5-35 mg á dag) og stóra skammta af barksterum til innöndunar auk lyfs til viðhaldsmeðferðar.

### Rannsókn á verkun mismunandi skammta MEA112997 (DREAM)

Í MEA112997, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu, sem stóð í 52 vikur hjá 616 sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, dró mepolizumab verulega úr klínískt marktækri versnun astma (skilgreindri sem versnun astma sem krafðist notkunar á barksterum til inntöku/altækum barksterum og/eða innlagnar á sjúkrahús og/eða heimsóknar á bráðamóttöku) við gjöf skammta sem voru 75 mg, 250 mg eða 750 mg í bláæð samanborið við lyfleysu (sjá töflu 1).

**Tafla 1: Tíðni klínískt marktækrar versnunar í viku 52 hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla**

|                        | Mepolizumab í bláæð |                  |                   | Lyfleysa |
|------------------------|---------------------|------------------|-------------------|----------|
|                        | 75 mg<br>n=153      | 250 mg<br>n=152  | 750 mg<br>n=156   | n= 155   |
| Tíðni versnunar/ár     | 1,24                | 1,46             | 1,15              | 2,40     |
| Hlutfallsleg fækkun    | 48%                 | 39%              | 52%               |          |
| Tíðnihlutfall (95% CI) | 0,52 (0,39; 0,69)   | 0,61(0,46; 0,81) | 0,48 (0,36; 0,64) |          |
| p-gildi                | <0,001              | <0,001           | <0,001            | -        |

Rannsókn á fækkun tilvika um versnun MEA115588 (MENZA)

MEA115588 var slembuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu þar sem lagt var mat á verkun og öryggi viðbótarmeðferðar með mepolizumabi hjá 576 sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, skilgreindan sem fjöldi rauðkyrninga í útæðablóði sem var meiri eða jafn og 150 frumur/míkról í upphafi meðferðar eða meiri eða jafn og 300 frumur/míkról á síðastliðnum 12 mánuðum.

Sjúklingar fengu 100 mg af mepolizumabi undir húð, 75 mg af mepolizumabi í bláæð eða lyfleysu einu sinni á fjögurra vikna fresti í 32 vikur. Aðalendapunkturinn var tíðni klínískt marktækrar versnunar astma og lækkun tíðni í báðum mepolizumab meðferðarörmunum var tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu ( $p<0,001$ ). Í töflu 2 eru niðurstöður fyrir aðal- og aukaendapunkta fyrir sjúklinga sem fengu meðferð með mepolizumabi undir húð eða lyfleysu.

**Tafla 2: Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta í viku 32 hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (MEA115588)**

|                                                                                   | Mepolizumab<br>100 mg (undir húð)<br>N= 194 | Lyfleysa<br>N= 191 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
| <b>Aðalendapunktur</b>                                                            |                                             |                    |
| <b>Tíðni klínískt marktækrar versnunar</b>                                        |                                             |                    |
| Tíðni versnunar á ári                                                             | 0,83                                        | 1,74               |
| Hlutfallsleg fækkun                                                               | 53%                                         | -                  |
| Tíðnihlutfall (95% CI)                                                            | 0,47 (0,35; 0,64)                           |                    |
| p-gildi                                                                           | <0,001                                      |                    |
| <b>Aukaendapunktur</b>                                                            |                                             |                    |
| <b>Tíðni versnunar sem krafðist innlagna á sjúkrahús/heimsókna á bráðamóttöku</b> |                                             |                    |
| Tíðni versnunar á ári                                                             | 0,08                                        | 0,20               |
| Hlutfallsleg fækkun                                                               | 61%                                         | —                  |
| Tíðnihlutfall (95% CI)                                                            | 0,39 (0,18; 0,83)                           |                    |
| p-gildi                                                                           | 0,015                                       |                    |
| <b>Tíðni versnunar sem krafðist innlagna á sjúkrahús</b>                          |                                             |                    |
| Tíðni versnunar á ári                                                             | 0,03                                        | 0,10               |
| Hlutfallsleg fækkun                                                               | 69%                                         | —                  |
| Tíðnihlutfall (95% CI)                                                            | 0,31 (0,11; 0,91)                           |                    |
| p-gildi                                                                           | 0,034                                       |                    |
| <b>FEV<sub>1</sub> (ml) fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfja í viku 32</b>           |                                             |                    |

|                                                                |               |             |
|----------------------------------------------------------------|---------------|-------------|
| Grunngildi (SD)                                                | 1.730 (659)   | 1.860 (631) |
| Meðalbreyting frá grunngildi (SE)                              | 183 (31)      | 86 (31)     |
| Mismunur (mepolizumab m.v. lyfleysu)                           | 98            |             |
| 95% CI                                                         | (11, 184)     |             |
| p-gildi                                                        | 0,028         |             |
| <b>SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) í viku 32</b> |               |             |
| Grunngildi (SD)                                                | 47,9 (19,5)   | 46,9 (19,8) |
| Meðalbreyting frá grunngildi (SE)                              | -16,0 (1,1)   | -9,0 (1,2)  |
| Mismunur (mepolizumab m.v. lyfleysu)                           | -7,0          |             |
| 95% CI                                                         | (-10,2; -3,8) |             |
| p-gildi                                                        | <0,001        |             |

SD = staðalfrávik; SE = staðalskekkja

Lækkun á tíðni versnunar miðað við fjölda rauðkyrninga í upphafi.

Tafla 3 sýnir niðurstöður sameiginlegrar greiningar á rannsóknunum tveimur á versnun (MEA112997 og MEA115588) miðað við fjölda rauðkyrninga í upphafi. Tíðni versnunar í lyfleysuarminum jókst með auknum fjölda rauðkyrninga í upphafi. Tíðnilækkunin með mepolizumabi var meiri hjá sjúklingum með mikinn fjölda rauðkyrninga.

**Tafla 3: Sameiginleg greining á tíðni klínískt marktækrar versnunar miðað við fjölda rauðkyrninga í upphafi hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma**

|                                  | Mepolizumab<br>75 mg IV/100 mg undir<br>húð<br>N=538 | Lyfleysa<br>N=346 |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>MEA112997+MEA115588</b>       |                                                      |                   |
| <b>&lt;150 frumur/μl</b>         |                                                      |                   |
| n                                | 123                                                  | 66                |
| Tíðni versnunar á ári            | 1,16                                                 | 1,73              |
| Mepolizumab m.v. lyfleysu        |                                                      |                   |
| Tíðnihlutfall (95% CI)           | 0,67 (0,46;0,98)                                     | ---               |
| <b>150 til &lt;300 frumur/μl</b> |                                                      |                   |
| n                                | 139                                                  | 86                |
| Tíðni versnunar á ári            | 1,01                                                 | 1,41              |
| Mepolizumab m.v. lyfleysu        |                                                      |                   |
| Tíðnihlutfall (95% CI)           | 0,72 (0,47;1,10)                                     | ---               |
| <b>300 til &lt;500 frumur/μl</b> |                                                      |                   |
| n                                | 109                                                  | 76                |
| Tíðni versnunar á ári            | 1,02                                                 | 1,64              |
| Mepolizumab m.v. lyfleysu        |                                                      |                   |
| Tíðnihlutfall (95% CI)           | 0,62 (0,41;0,93)                                     | ---               |
| <b>≥500 frumur/μl</b>            |                                                      |                   |
| n                                | 162                                                  | 116               |
| Tíðni versnunar á ári            | 0,67                                                 | 2,49              |
| Mepolizumab m.v. lyfleysu        |                                                      |                   |
| Tíðnihlutfall (95% CI)           | 0,27 (0,19;0,37)                                     | ---               |

Rannsókn á minnkun skammta af barksterum til inntöku MEA115575 (SIRIUS)

Í MEA115575 var lagt mat á áhrif mepolizumabs 100 mg undir húð við að minnka þörf á viðhaldsskammti af barksterum til inntöku við áframhaldandi stjórn á astmanum hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma. Sjúklingar voru með fjölda rauðkyrninga í blóði ≥150/μl í

upphafi eða fjölda rauðkyrninga í blóði  $\geq 300/\mu\text{l}$  á síðastliðnum 12 mánuðum fyrir skimun. Sjúklingar fengu mepolizumab eða lyfleysu einu sinni á 4 vikna fresti allt meðferðartímabilið. Sjúklingar héldu áfram að fá astmalyfin sem þeir notuðu meðan á rannsókninni stóð, að undanskildum skammtinum af barksterum til inntöku sem var minnkaður á 4 vikna fresti á skammtaminnkunartímabili barkstera (vikur 4-20), svo lengi sem stjórn hélst á astmanum.

Alls voru 135 sjúklingar skráðir til þátttöku: Meðalaldur var 50 ár, 55% voru konur og 48% höfðu fengið meðferð með sterum til inntöku í a.m.k. 5 ár. Í upphafi var meðalskammtur jafngildur u.þ.b. 13 mg á dag af prednisóni.

Aðalendapunkturinn var hlutfallsleg minnkun á daglegum skammti barkstera til inntöku (vikur 20-24), með áframhaldandi stjórn á astmanum samkvæmt skilgreindum flokkum fyrir skammtaminnkun (sjá töflu 4). Í fyrirfram skilgreindum flokkum var m.a. hlutfallsleg minnkun á bilinu frá 90-100% minnkun, til engrar minnkunar á prednisónskammti frá lokum bestunartímabilsins. Samanburður á milli mepolizumabs og lyfleysu var tölfræðilega marktækur ( $p=0,008$ ).

**Tafla 4: Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta í MEA115575**

|                                                                                   | Þýði sem ætlunin var að meðhöndla          |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                   | Mepolizumab<br>(100 mg undir húð)<br>N= 69 | Lyfleysa<br>N= 66 |
| <b>Aðalendapunktur</b>                                                            |                                            |                   |
| <b>Hlutfallsleg minnkun barkstera til inntöku (OCS) frá upphafi (vikur 20-24)</b> |                                            |                   |
| 90% - 100%                                                                        | 16 (23%)                                   | 7 (11%)           |
| 75% - <90%                                                                        | 12 (17%)                                   | 5 (8%)            |
| 50% - <75%                                                                        | 9 (13%)                                    | 10 (15%)          |
| >0% - <50%                                                                        | 7 (10%)                                    | 7 (11%)           |
| Enging minnkun OCS/skortur á stjórn astma/meðferð hætt                            | 25 (36%)                                   | 37 (56%)          |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                                          | 2,39 (1,25; 4,56)                          |                   |
| p-gildi                                                                           | 0,008                                      |                   |
| <b>Aukaendapunktur (vikur 20-24)</b>                                              |                                            |                   |
| Dagskammtur OCS minnkaður í 0 mg/dag                                              | 10 (14%)                                   | 5 (8%)            |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                                          | 1,67 (0,49; 5,75)                          |                   |
| p-gildi                                                                           | 0,414                                      |                   |
| Dagskammtur OCS minnkaður í $\leq 5$ mg/dag                                       | 37 (54%)                                   | 21 (32%)          |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                                          | 2,45 (1,12; 5,37)                          |                   |
| p-gildi                                                                           | 0,025                                      |                   |
| Miðgildi % minnkunar á dagskammti OCS m.v. grunnngildi (95% CI)                   | 50,0 (20,0; 75,0)                          | 0,0 (-20,0; 33,3) |
| Munur á miðgildi(95% CI)                                                          | -30,0 (-66,7; 0,0)                         |                   |
| p-gildi                                                                           | 0,007                                      |                   |

Opnar framhaldsrannsóknir hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) og 201312 (COSMEX)

Langtímaöryggi mepolizumabs hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma ( $n=998$ ) þar sem miðgildi meðferðartíma var 2,8 ár (á bilinu 4 vikur til 4,5 ár) í opnum framhaldsrannsóknum MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 og 201312 var almennt í samræmi við samanburðarrannsóknirnar þrjár með lyfleysu.

### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Rannsókn 205687 (SYNAPSE) var 52 vikna, slembuð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 407 sjúklinga 18 ára og eldri með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi.

Sjúklingar í rannsókninni þurftu að vera með VAS (Visual Analogue Scale) einkennaskor  $>5$  af 10 sem er hámarksskor fyrir teppu í nefi, heildar VAS einkennaskor  $>7$  af hámarksskori 10 og sepaskor báðum megin í nefi með holsjá  $\geq 5$  af hámarksskori 8 (með lágmarksskor 2 í hvoru nefholi). Sjúklingarnir þurftu einnig að vera með sögu um minnst eina aðgerð við nefsepum á síðustu 10 árum.

Lykileinkenni við upphaf voru m.a. meðalgildi heildarsepaskors (SD) 5,5 (1,29), meðalgildi VAS skors fyrir teppu í nefi (SD) 9,0 (0,83), meðalgildi heildar VAS einkennaskors (SD) 9,1 (0,74), meðalgildi VAS skors fyrir missi lyktarskyns (SD) 9,7 (0,72) og meðalgildi SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) (SD) 64,1 (18,32). Margfeldismeðaltal fjölda rauðkyrninga í upphafi var 390 frumur/míkról (95% CI: 360; 420). Auk þess var 27% sjúklinga með AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) þ.e. einkenni versna við notkun aspiríns og 48% sjúklinga hafði fengið minnst eina lotu með barksterum til inntöku vegna langvinnrar nef- og skútabólgu með sepageri í nefi á síðustu 12 mánuðum.

Sjúklingar fengu 100 mg mepolizumab eða lyfleysu undir húð einu sinni á 4 vikna fresti til viðbótar við bakgrunnsmeðferð með barksterum í nefi.

Samsettir aðalendapunktur voru breyting frá upphafi á heildarsepaskori með holsjá í viku 52 og breyting frá upphafi á meðalgildi á VAS skori fyrir teppu í nefi í viku 49-52. Lykilaukaendapunktur var tíminn að fyrstu skurðaðgerð vegna nefsepa fram að viku 52 (skurðaðgerð var skilgreind sem hvaða aðgerð sem er sem felur í sér skurðáhold og brotnám vefjar [t.d. sepanám] í nefholi). Marktækt meiri framfarir með tilliti til heildarsepaskors (minnkun) með holsjá hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab í viku 52 og VAS skors fyrir teppu í nefi í viku 49-52 samanborið við lyfleysu og allir aukaendapunktarnir voru tölfræðilega marktækir mepolizumabi í hag (sjá töflu 5 og mynd 1).

**Tafla 5: Samantekt á niðurstöðum fyrir aðal- og aukaendapunkta (þýði sem til stóð að meðhöndla)**

|                                                             | <b>Lyfleysa<br/>(N=201)</b> | <b>Mepolizumab<br/>100 mg undir húð<br/>(N=206)</b> |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Samsettir endapunktar</b>                                |                             |                                                     |
| <b>Heildarsepaskor í viku 52<sup>a</sup></b>                |                             |                                                     |
| Miðgildi skors við upphaf (lágmark, hámark)                 | 6,0 (0; 8)                  | 5,0 (2; 8)                                          |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                         | 0,0                         | -1,0                                                |
| p-gildi <sup>b</sup>                                        |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                   |                             | -0,73 (-1,11; -0,34)                                |
| Framfarir ≥1 stig, n (%)                                    | 57 (28)                     | 104 (50)                                            |
| Framfarir ≥2 stig, n (%)                                    | 26 (13)                     | 74 (36)                                             |
| <b>Teppa í nefi VAS skor (vika 49 til 52)<sup>a</sup></b>   |                             |                                                     |
| Miðgildi skors við upphaf (lágmark, hámark)                 | 9,14 (5,31; 10,00)          | 9,01 (6,54; 10,00)                                  |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                         | -0,82                       | -4,41                                               |
| p-gildi <sup>b</sup>                                        |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                   |                             | -3,14 (-4,09; -2,18)                                |
| Framfarir >1 stig, n (%)                                    | 100 (50)                    | 146 (71)                                            |
| Framfarir ≥3 stig, n (%) <sup>d</sup>                       | 73 (36)                     | 124 (60)                                            |
| <b>Lykil aukaendapunktur</b>                                |                             |                                                     |
| <b>Tími fram að fyrstu skurðaðgerð vegna nefsepa</b>        |                             |                                                     |
| Þátttakendur sem gengust undir skurðaðgerð                  | 46 (23)                     | 18 (9)                                              |
| Áhættuhlutfall (mepolizumab/lyfleysa) (95% CI) <sup>e</sup> |                             | 0,43 (0,25; 0,76)                                   |
| p-gildi <sup>e</sup>                                        |                             | 0,003                                               |
| <b>Aðrir aukaendapunktar</b>                                |                             |                                                     |
| <b>HeildarVAS skor (vika 49-52)<sup>a</sup></b>             |                             |                                                     |
| Miðgildi skors við upphaf (lágmark, hámark)                 | 9,20 (7,21; 10,00)          | 9,12 (7,17; 10,00)                                  |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                         | -0,90                       | -4,48                                               |
| p-gildi <sup>b</sup>                                        |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                   |                             | -3,18 (-4,10; -2,26)                                |
| Framfarir ≥2,5 stig (%) <sup>f</sup>                        | 40                          | 64                                                  |
| <b>SNOT-22 heildarskor í viku 52<sup>a, g</sup></b>         |                             |                                                     |
| n                                                           | 198                         | 205                                                 |
| Miðgildi skors við upphaf (lágmark, hámark)                 | 64,0 (19; 110)              | 64,0 (17; 105)                                      |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                         | -14,0                       | -30,0                                               |
| p-gildi <sup>b</sup>                                        |                             | <0,001                                              |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                   |                             | -16,49 (-23,57; -9,42)                              |
| Framfarir ≥28 stig (%) <sup>f</sup>                         | 32                          | 54                                                  |

| <b>Sjúklingar sem þarfnast altækra barkstera vegna nefsepa fram að viku 52</b> |                    |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Fjöldi sjúklinga með $\geq 1$ lotu                                             | 74 (37)            | 52 (25)              |
| Líkindahlutfall miðað við lyfleysu (95% CI) <sup>h</sup>                       |                    | 0,58 (0,36; 0,92)    |
| p-gildi <sup>h</sup>                                                           |                    | 0,020                |
| <b>Samsett VAS skor – einkenni frá nefi (vika 49-52)<sup>a, i</sup></b>        |                    |                      |
| Miðgildi skors frá upphafsgildi (lágmark, hámark)                              | 9,18 (6,03; 10,00) | 9,11 (4,91; 10,00)   |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                                            | -0,89              | -3,96                |
| p-gildi <sup>b</sup>                                                           |                    | <0,001               |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                                      |                    | -2,68 (-3,44; -1,91) |
| Framfarir $\geq 2$ stig (%) <sup>f</sup>                                       | 40                 | 66                   |
| <b>Tap lyktarskyns VAS skor (vika 49-52)<sup>a</sup></b>                       |                    |                      |
| Miðgildi skors frá upphafsgildi (lágmark, hámark)                              | 9,97 (6,69; 10,00) | 9,97 (0,94; 10,00)   |
| Miðgildi breytinga miðað við upphaf                                            | 0,00               | -0,53                |
| p-gildi <sup>b</sup>                                                           |                    | <0,001               |
| Mismunur á miðgildi (95% CI) <sup>c</sup>                                      |                    | -0,37 (-0,65; -0,08) |
| Framfarir $\geq 3$ stig (%) <sup>f</sup>                                       | 19                 | 36                   |

<sup>a</sup> Sjúklingum sem höfðu gengist undir skurðaðgerð á nefi/lagfæring skúta (sinuplasty) fyrir heimsókn var úthlutað versta skori sem þeir höfðu fengið fyrir skurðaðgerð á nefi/ lagfæring skúta. Þeir sem hættu í rannsókninni og höfðu ekki gengist undir skurðaðgerðar á nefi/lagfæring skúta var úthlutað versta skori sem þeir höfðu fengið áður en hætt var í rannsókninni.

<sup>b</sup> Samkvæmt Wilcoxon rank-sum prófi

<sup>c</sup> Aðhvarfshlutfallsmark með stýribreytum meðferðarhóps, landsvæði, upphafsskor og log(e) fjöldi rauðkyrninga við upphaf í blóði.

<sup>d</sup> Þriggja stiga framfarir með tilliti til teppu í nefi samkvæmt VAS var skilgreint sem þýðingarmikil breyting fyrir sjúkling við þetta mat.

<sup>e</sup> Metið samkvæmt hlutfallslegu áhættulíkani Cox með stýribreytum meðferðarhóps, landsvæði, heildarsepaskor við upphaf (túlkað miðlægt), teppa í nefi við upphaf VAS, log(e) fjöldi rauðkyrninga í blóði við upphaf og fjöldi fyrri skurðaðgerða (1, 2, >2 á raðkvarða).

<sup>f</sup> Viðmiðunarmörk fyrir framfarir hafa verið skilgreind sem þýðingarmikil breyting fyrir sjúkling við þetta mat

<sup>g</sup> Framfarir sem sjást við öll 6 einkennasviðin og áhrif sem tengjast langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi.

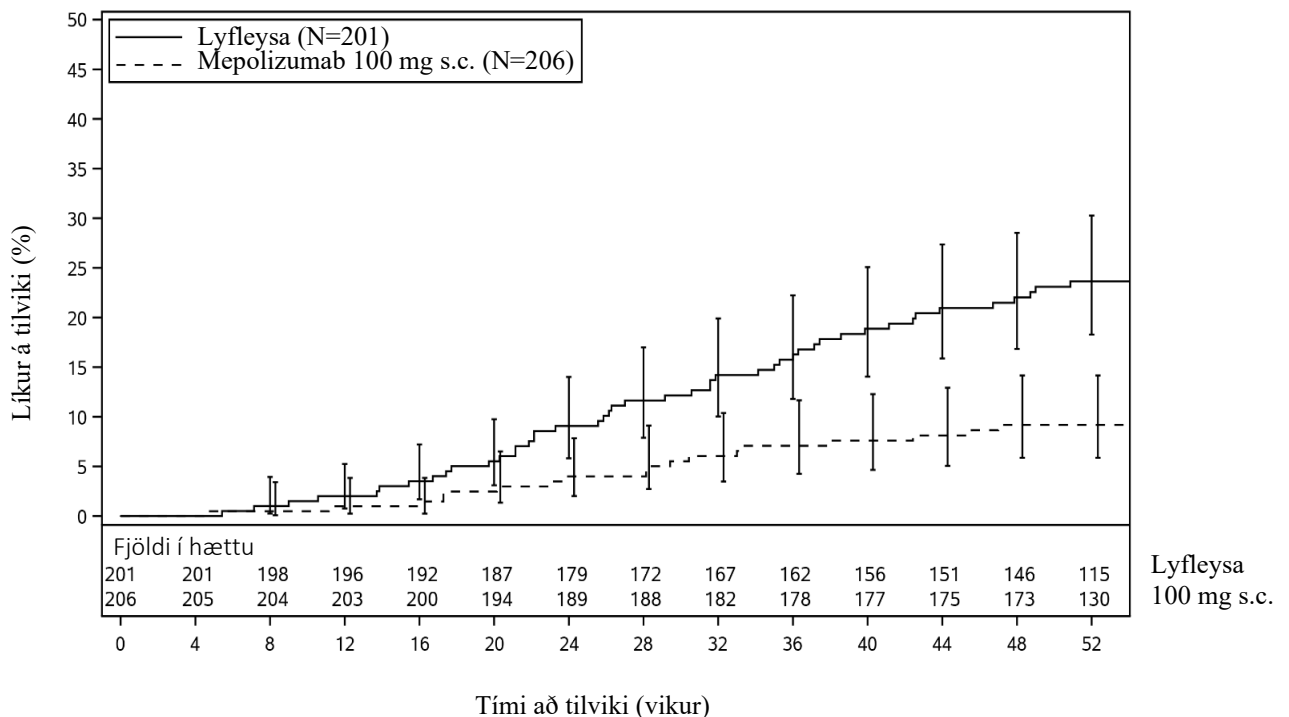
<sup>h</sup> Greining þar sem notast var við líkan fyrir aðhvarfsgreiningu með stýribreytum meðferðarhóps, landsvæði, fjöldi lota með OCS vegna nefsepa síðustu 12 mánuði (0, 1, >1 á raðkvarða), heildarsepaskor við upphaf (túlkað miðlægt), teppa í nefi við upphaf VAS skor og log(e) fjöldi rauðkyrninga við upphaf í blóði.

<sup>i</sup> Samsett VAS skor fyrir teppu í nefi, útferð úr nefi, slím í hálsi og missi lyktarskyns.

#### Tími fram að fyrstu skurðaðgerð vegna nefsepa

Á 52 vikna meðferðartímanum voru minni líkur á að sjúklingar í mepolizumab hópnum gengjust undir skurðaðgerð vegna nefsepa en sjúklingar í lyfleysuhópnum. Marktækt minni líkur eða 57% voru á skurðaðgerð á meðferðartímanum hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab samanborið við þá sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall: 0,43; 95% CI 0,25; 0,76; p=0,003).

### Mynd 1: Kaplan Meier graf yfir tíma að fyrstu skurðaðgerð vegna nefsepa



Eftir á greining á hlutfalli sjúklinga sem gengust undir skurðaðgerð sýndi 61% minni líkur á skurðaðgerð miðað við lyfleysu (OR: 0,39; 95% CI: 0,21; 0,72;  $p=0,003$ ).

### Sjúklingar með langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi sem einnig eru með astma

Hjá 289 (71%) sjúklingum sem einnig eru með astma, sýndi fyrirframskilgreind greining að framfarir með tilliti til samsettra endapunkta væru í samræmi við það sem sást hjá öllum sjúklingum sem fengu mepolizumab 100 mg samanborið við lyfleysu. Hjá þessum sjúklingum voru auk þess meiri framfarir miðað við upphaf í viku 52 varðandi stjórn á astma samkvæmt ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) með mepolizumab 100 mg samanborið við lyfleysu (miðgildi breytingar [Q1; Q3] er 0,80 [-2,20; 0,00] og 0,00 [-1,10; 0,20]).

### Ofnæmishnúðager

MEA115921 var slembuð, tvíblind 52 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 136 fullorðna sjúklinga með ofnæmishnúðager með sögu um köst eða þrálátan sjúkdóm sem voru á stöðugri meðferð með barksterum til inntöku (barksterar til inntöku  $\geq 7,5$  til  $\leq 50$  mg/dag prednisólón/prednisón) með eða án stöðugar ónæmisbælandi meðferðar (fyrir utan cyclofosfamíð). Önnur hefðbundin bakgrunnsmeðferð var leyfð meðan á rannsókninni stóð. Fimmtíu og þrjú prósent ( $n=72$ ) voru einnig á stöðugri ónæmisbælandi meðferð samhliða. Sjúklingar með ofnæmishnúðager sem gat skaðað líffæri eða var lífshættulegt voru útilokaðir frá rannsókn MEA115921. Sjúklingar fengu annaðhvort 300 mg mepolizumab eða lyfleysu undir húð einu sinni á 4 vikna fresti auk yfirstandandi bakgrunnsmeðferðar með prednisólóni/prednisóni með eða án ónæmisbælandi meðferðar. Skammtur barkstera til inntöku var minnkaður smátt og smátt samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

### Sjúkdómshlé

Samsettu aðalendapunktarnir voru allt samanlagt sjúkdómshlé, skilgreint sem BVAS =0 (Birmingham Vasculitis Activity Score) ásamt prednisólóni/prednisóni  $\leq 4$  mg/dag og og hlutfall sjúklinga í sjúkdómshléi eftir bæði 36 og 48 vikna meðferð. BVAS=0 gefur til kynna að virk æðabólga sé ekki til staðar.

Samanborið við lyfleysu náðu sjúklingar sem fengu mepolizumab 300 mg marktækt lengra heildarsjúkdómshléi. Auk þess náði marktækt hærri hlutfall sjúklinga sem fengu mepolizumab 300 mg sjúkdómshléi bæði í viku 36 og viku 48 samanborið við lyfleysu (tafla 6).

Fyrir báða samsettu aðalendapunktana komu hagstæð áhrif í ljós samanborið við lyfleysu eftir meðferð með mepolizumabi 300 mg án tillits til þess hvort sjúklingar fengu ónæmisbælandi meðferð auk bakgrunnsmeðferðar með barksterum.

Með því að nota skilgreiningu á sjúkdómshléi sem er BVAS=0 ásamt prednisólóni/prednisóni  $\leq 7,5$  mg/dag, samkvæmt aukaendapunkti, náðu sjúklingar sem fengu mepolizumab 300 mg einnig marktækt lengra heildarsjúkdómshléi ( $p < 0,001$ ) og hærri hlutfall sjúklinga var í sjúkdómshléi bæði í viku 36 og viku 48 ( $p < 0,001$ ) samanborið við lyfleysu.

**Tafla 6: Greining á samsettum aðalendapunktum**

|                                                  | Fjöldi (%) sjúklinga |                               |
|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
|                                                  | Lyfleysa<br>N=68     | Mepolizumab<br>300 mg<br>N=68 |
| <b>Samanlagt sjúkdómshlé á 52 vikum</b>          |                      |                               |
| 0                                                | 55 (81)              | 32 (47)                       |
| >0 til <12 vikur                                 | 8 (12)               | 8 (12)                        |
| 12 til <24 vikur                                 | 3 (4)                | 9 (13)                        |
| 24 til <36 vikur                                 | 0                    | 10 (15)                       |
| $\geq 36$ vikur                                  | 2 (3)                | 9 (13)                        |
| Líkindahlutfall (mepolizumab/lyfleysa)           |                      | 5,91                          |
| 95% CI                                           | ---                  | 2,68, 13,03                   |
| p-gildi                                          | ---                  | <0,001                        |
| <b>Sjúklingar í sjúkdómshléi í viku 36 og 48</b> | 2 (3)                | 22 (32)                       |
| Líkindahlutfall (mepolizumab/lyfleysa)           |                      | 16,74                         |
| 95% CI                                           | ---                  | 3,61; 77,56                   |
| p-gildi                                          | ---                  | <0,001                        |

Líkindahlutfall >1 mepolizumabi í hag. Sjúkdómshlé: BVAS=0 og barksterar til inntöku  $\leq 4$  mg dag.

### Bakslag

Samanborið við lyfleysu var tíminn fram að fyrsta bakslagi marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab 300 mg ( $p < 0,001$ ). Auk þess voru 50% færri tilvik bakslags árlega hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab samanborið við lyfleysu: 1,14 á móti 2,27.

### Minnkun notkunar barkstera til inntöku

Sjúklingar sem fengu mepolizumab fengu að meðaltali marktækt minni skammt barkstera til inntöku á dag í viku 48-52 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í viku 48 til 52 náðu 59% og 44% sjúklinga sem fengu meðferð með mepolizumabi meðalskammti barkstera til inntöku á dag  $\leq 7,5$  mg og  $\leq 4$  mg samanborið við 33% og 7% í lyfleysuhópnum. Hjá 18% sjúklinga í mepolizumab hópnum var hægt að draga alveg úr notkun barkstera til inntöku samanborið við hjá 3% í lyfleysuhópnum.

### ACQ-6 spurningalisti (Asthma Control Questionnaire – 6)

Marktækar framfarir með tilliti til meðalskors á ACQ-6 voru hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab í viku 49-52 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Rauðkyrningagersheilkenni

Rannsókn 200622 var slembuð, tvíblind 32 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 108 sjúklinga  $\geq 12$  ára með rauðkyrningagersheilkenni. Sjúklingar fengu 300 mg mepolizumab eða lyfleysu undir húð einu sinni á 4 vikna fresti ásamt yfirstandandi meðferð við

rauðkyrningagersheilkenni. Í rannsókn 200622 fól meðferð við rauðkyrningagersheilkenni í sér en var ekki takmörkuð við barkstera til inntöku, ónæmisbælandi meðferð, frumudrepandi meðferð eða aðrar meðferðir við einkennum sem tengjast rauðkyrningagersheilkenni eins og omeprazol.

Hjá sjúklingum í rannsókninni hafði rauðkyrningagersheilkenni blossað upp minnst tvisvar á síðustu 12 mánuðum og við skimun var fjöldi rauðkyrninga í blóði  $\geq 1.000$  frumur/míkról. Sjúklingar sem voru FIP1L1-PDGFR $\alpha$  kínasa jákvæðir voru útilokaðir frá rannsókninni.

Aðalendapunktur rannsóknar 200622 var hlutfall sjúklinga sem varð fyrir því að rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp á 32 vikna meðferðartímabili. Skilgreining á „rauðkyrningagersheilkenni sem blossar upp“ er að klínísk teikn og einkenni rauðkyrningagersheilkennis ágerast sem verður til þess að þörf er á aukningu barkstera eða aukningu/viðbót frumudrepandi eða ónæmisbælandi meðferðar við rauðkyrningagersheilkenni eða blinduð gjöf virkra barkstera til inntöku vegna aukins magns rauðkyrninga í blóði ( $i \geq 2$  skipti).

Í aðalgreiningunni var gerður samanburður á sjúklingum þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp og sjúklingum sem hættu í rannsókninni, í mepolizumab- og lyfleysu meðferðarhópnum. Á 32 vikna meðferðartíma blossaði rauðkyrningagersheilkenni upp hjá 50% færri sjúklingum eða þeir hættu í rannsókninni þegar þeir fengu 300 mg mepolizumab, samanborið við lyfleysu; 28% miðað við 56% (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (sjá töflu 7).

Aukaendapunktur voru tíminn þar til rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp, hlutfall sjúklinga þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp frá viku 20 og út viku 32, tíðni þess að rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp og breyting frá upphafsgildi á umfangi þreytu. Allir aukaendapunktarnir voru tölfræðilega marktækir og studdu aðalendapunktinn (sjá mynd 2 og töflu 8).

**Tafla 7: Niðurstöður fyrir aðalendapunkt/greining á þýði sem til stóð að meðhöndla (rannsókn 200622)**

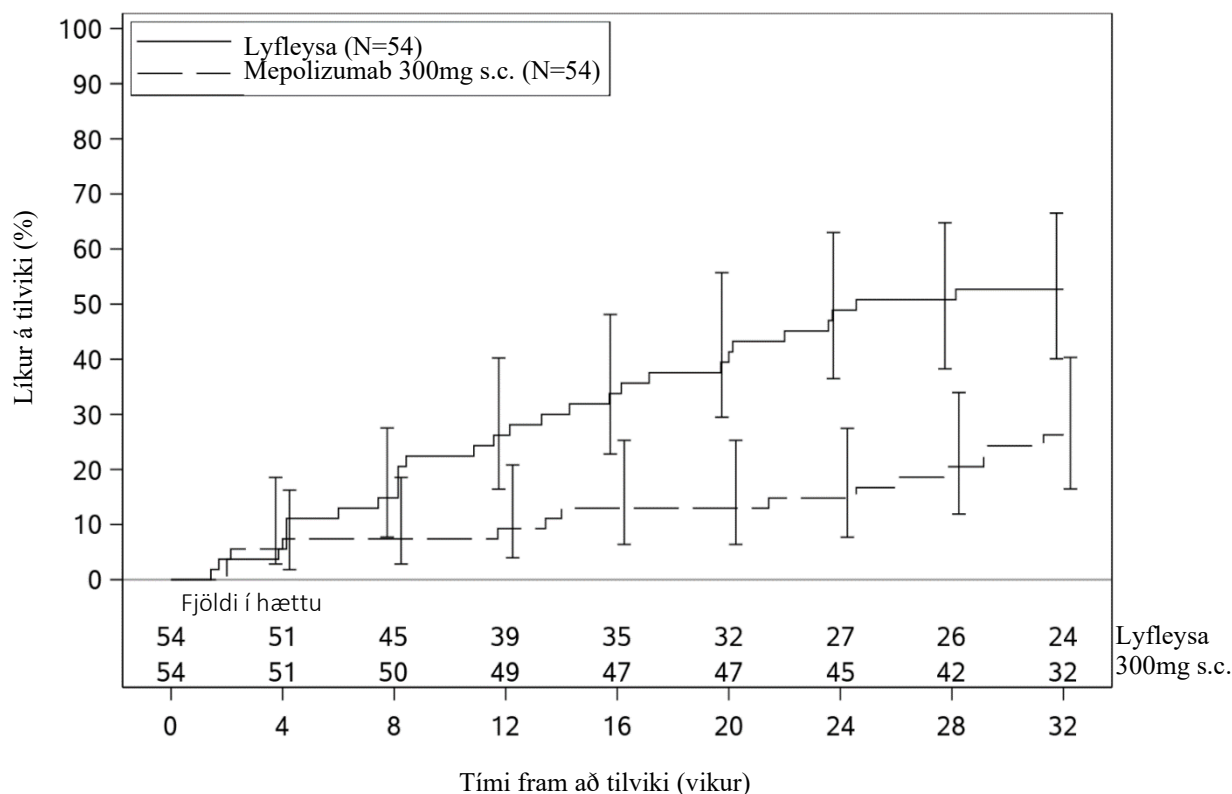
|                                                                                                     | <b>Mepolizumab<br/>300 mg<br/>N= 54</b> | <b>Lyfleysa<br/>N= 54</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| <b>Hlutfall sjúklinga þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp</b>                            |                                         |                           |
| Sjúklingar þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp $\geq 1$ eða sem hættu í rannsókninni (%) | 15 (28)                                 | 30 (56)                   |
| Sjúklingar þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp $\geq 1$ (%)                              | 14 (26)                                 | 28 (52)                   |
| Sjúklingar þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði ekki upp, sem hættu í rannsókninni (%)        | 1 (2)                                   | 2 (4)                     |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                                                            | 0,28 (0,12; 0,64)                       |                           |
| CMH p-gildi                                                                                         | 0,002                                   |                           |

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

#### Tími þar til rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp

Hjá sjúklingum sem fengu 300 mg mepolizumab var marktækt lengri tími þar til rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp samanborið við lyfleysu. Hætta á að rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp á meðferðartímanum var 66 % minni hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall: 0,34; 95 % CI 0,18; 0,67;  $p=0,002$ ).

**Mynd 2: Kaplan Meier gaf yfir tíma þar til rauðkyrningagersheilkenni blossaði fyrst upp**



**Tafla 8: Niðurstöður fyrir aðra aukaendapunkta hjá þýði sem til stóð að meðhöndla (rannsókn 200622)**

|                                                                                                                                                 | Mepolizumab<br>300 mg<br>N= 54 | Lyfleysa<br>N= 54 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Rauðkyrningagersheilkenni sem blossaði upp frá og með viku 20 og til og með viku 32                                                             |                                |                   |
| Sjúklingar þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp ≥1 eða sem hættu í rannsókninni (%)                                                   | 9 (17)                         | 19 (35)           |
| Líkindahlutfall (95% CI)                                                                                                                        | 0,33 (0,13; 0,85)              |                   |
| CMH p-gildi                                                                                                                                     | 0,02                           |                   |
| Tíðni þess að rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp                                                                                            |                                |                   |
| Áætluð meðaltíðni/ár                                                                                                                            | 0,50                           | 1,46              |
| Tíðnihlutfall (95% CI) <sup>a</sup>                                                                                                             | 0,34 (0,19; 0,63)              |                   |
| p-gildi fyrir Wilcoxon Rank Sum prófi                                                                                                           | 0,002                          |                   |
| Breyting frá upphafsgildi á umfangi þreytu samkvæmt BFI (Brief Fatigue Inventory) Ítem 3 (mesta þreyta síðustu 24 klst.) í viku 32 <sup>b</sup> |                                |                   |
| Miðgildi breytingar á BFI ítem 3                                                                                                                | -0,66                          | 0,32              |
| Samanburður (mepolizumab og lyfleysa) p-gildi fyrir Wilcoxon Rank Sum próf                                                                      | 0,036                          |                   |

<sup>a</sup> tíðnihlutfall  $< 1$  mepolizumabi í hag.

<sup>b</sup> sjúklingar þar sem upplýsingar vantar þ.m.t. lélegasta gildi sem kom fram. BFI item 3 kvarði: 0 = engin þreyta til 10 = mesta þreyta sem hægt er að ímynda sér.

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

### Opin framhaldsrannsókn

Rannsókn 205203 var 20 vikna opin rannsókn, framhald rannsóknar 200622. Leyft var að aðlaga meðferð við rauðkyrningagersheilkenni að hefðbundinni meðferð meðan meðferð með 300 mg mepolizumabi var viðhaldið, byrjað í viku 4. Í rannsókninni var áhrifum mepolizumabs í að draga úr því að rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp eins og greint var frá í rannsókn 200622 viðhaldið hjá sjúklingum sem héldu áfram á meðferð með mepolizumabi í rannsókn 205203, þar sem sjúkdómurinn blossaði ekki upp hjá 94% (47/50) sjúklinga.

Hjá þeim 72 sjúklingum sem þurftu á barksterum til inntöku að halda í viku 0 til 4 í opnu framhaldsrannsókninni náðu 28% sjúklinga að minnka meðaldagskammt barkstera til inntöku um  $\geq 50\%$  í viku 16 til 20.

### Börn

#### *Alvarlegur þrálátur rauðkyrningaastmi*

Í MEA115588 rannsókninni og í tvíblindu samanburðarrannsókninni með lyfleysu 200862 tóku þátt 34 unglingar (12 til 17 ára). Af þessum 34 þátttakendum fengu 12 lyfleysu, 9 fengu 75 mg af mepolizumabi í bláæð og 13 fengu 100 mg af mepolizumabi undir húð. Í sameiginlegri greiningu þessara rannsókna sást 40% minnkun á klínískt marktækri versnun hjá unglingum eftir meðferð með mepolizumabi samanborið við lyfleysu (tíðnihlutfall 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

#### *Ofnæmishnúðager*

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára.

#### *Rauðkyrningagersheilkenni*

Fjórir unglingar (12 til 17 ára) voru skráðir í rannsókn 200622. Einn unglingur fékk 300 mg mepolizumab og 3 fengu lyfleysu í 32 vikur. Hjá eina unglingnum sem fékk mepolizumab í 32 vikna 200622 rannsókninni blossaði rauðkyrningagersheilkenni ekki upp. Allir 4 sem luku rannsókn 200622 héldu áfram í 20 vikna opinni framhaldsrannsókn 205203 þar sem rauðkyrningagersheilkenni blossaði upp hjá einum af þessum 4 unglingum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með astma og langvinna nef- og skútabólgu með sepageri í nefi reyndust lyfjahvörf mepolizumabs nokkurn veginn í hlutfalli við skammtastærð á skammtabilinu 12,5 mg til 250 mg. Við gjöf mepolizumab 300 mg undir húð var útsetning u.þ.b. þrisvar sinnum meiri en altæk útsetning við gjöf mepolizumab 100 mg.

### Frásög

Mepolizumab frásogaðist hægt eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum með astma, miðgildi tíma að hámarksþéttni í plásma ( $T_{max}$ ) var á bilinu 4 til 8 dagar.

Nýting mepolizumabs eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum var 64% við gjöf í kvið, 71% í læri og 75% í handlegg. Hjá sjúklingum með astma var nýting mepolizumabs sem gefið var undir húð á bilinu 74-80%. Þegar stöðugri þéttni er náð eftir endurtekna gjöf undir húð á 4 vikna fresti er uppsöfnunin u.þ.b. tvöföld.

### Dreifing

Eftir gjöf á stökum skammti í bláæð hjá sjúklingum með astma er dreifingarrúmmál mepolizumabs að meðaltali 55 til 85 ml/kg.

## Umbrot

Mepolizumab er einstofna mannaaðlagað IgG1 mótefni sem brotið er niður af próteinsundrandi ensímum sem eru dreifð víða um líkamann, ekki eingöngu í lifrarvef.

## Brotthvarf

Eftir gjöf á stökum skammti í bláæð hjá sjúklingum með astma er altæk úthreinsun að meðaltali á bilinu 1,9 til 3,3 ml/sólarhring/kg, með meðalhelmingunartíma brotthvarfs u.þ.b. 20 dagar. Eftir gjöf mepolizumabs undir húð var meðalhelmingunartími brotthvarfs ( $t_{1/2}$ ) á bilinu 16 til 22 dagar. Í þýðisgreining á lyfjahvörfum var altæk úthreinsun mepolizumabs áætluð 3,1 ml/sólarhring/kg.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$ ára)*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum (N=90) um lyfjahvörf hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára). Í þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum komu hins vegar engar vísbendingar fram um áhrif aldurs á bilinu 12 til 82 ár á lyfjahvörf mepolizumabs.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mepolizumabs. Samkvæmt þýðisgreiningum á lyfjahvörfum er ekki þörf á skammtaálögun hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á milli 50-80 ml/mín. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með kreatínínúthreinsun  $< 50$  ml/mín.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf mepolizumabs. Þar sem mepolizumab er brotið niður af próteinsundrandi ensímum sem eru dreifð víða og takmarkast ekki við lifrarvef, er ekki líklegt að breytingar á lifrarstarfsemi hafi áhrif á brotthvarf mepolizumabs.

## *Börn*

### Alvarlegur rauðkyrningaastmi og rauðkyrningagersheilkenni

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum (59 börn með rauðkyrningabólgu í vélinda, 55 börn með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma og eitt barn með rauðkyrningagersheilkenni). Lyfjahvörf mepolizumabs eftir gjöf í bláæð voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í rannsókn sem var gerð hjá börnum 2-17 ára með rauðkyrningabólgu í vélinda. Að verulegu leyti var hægt að spá fyrir um lyfjahvörf hjá börnum út frá fullorðnum, að teknu tilliti til líkamsþyngdar. Lyfjahvörf mepolizumabs hjá unglingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma eða rauðkyrningagersheilkenni sem tóku þátt í 3. Stigs rannsóknum voru í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf hjá börnum eftir lyfjagjöf undir húð hjá sjúklingum 6 til 11 ára með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma voru rannsökuð í opinni rannsókn án samanburðar sem stóð yfir í 12 vikur. Lyfjahvörf hjá börnum voru í stórum dráttum sambærileg við hjá fullorðnum og unglingum eftir að tekið hafði verið tillit til líkamsþyngdar og aðgengis. Nýting við lyfjagjöf undir húð virðist fullkomin samanborið við það sem sést hjá fullorðnum og unglingum sem er um 76%. Útsetning eftir lyfjagjöf undir húð á annaðhvort 40 mg (fyrir  $< 40$  kg að þyngd) eða 100 mg (fyrir  $\geq 40$  kg að þyngd) var 1,32 og 1,97-falt það sem sést hjá fullorðnum við 100 mg.

Rannsókn á 40 mg undir húð skammtaáætlun gefið á 4 vikna fresti hjá börnum 6 til 11 ára yfir 15-70 kg breitt þyngdarbil með lyfjahvarfalíkani og hermilíkani bendir til þess að útsetningin í þessari

skammtaáætlun myndi haldast að meðaltali innan 38% fyrir fullorðna við 100 mg. Þessi skammtaáætlun er talin ásættanleg vegna hins breiða lækningarlega stuðuls mepolizumabs.

### Ofnæmishnúðager

Sagt var fyrir um lyfjahvörf mepolizumabs hjá börnum (6 til 17 ára) með ofnæmishnúðager með líkani og hermilíkani samkvæmt lyfjahvörfum við aðra rauðkyrningasjúkdóma og gert er ráð fyrir að samræmi sé á þeim og lyfjahvörfum hjá börnum með alvarlegan rauðkyrningaastma. Ráðlögð skömmtun hjá börnum 6 til 11 ára sem vega á bilinu 15-70 kg gerir ráð fyrir að útsetning haldist að meðaltali innan 26% miðað við hjá fullorðnum við 300 mg.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Þar sem mepolizumab er einstofna mótefni hafa ekki verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefti eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

### Eiturefnafræði og/eða lyfjafræði hjá dýrum

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi eða eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá öpum. Gjöf í bláæð eða undir húð hjá öpum tengdist fækkun rauðkyrninga í útlægum vefjum og lungum, án eiturefnafræðilegra áhrifa.

Rauðkyrningar eru taldir tengjast svörun ónæmiskerfisins við nokkrum sníkjudýrasýkingum. Rannsóknir gerðar hjá músunum sem fengu and-IL-5 mótefni eða voru með arfgengan skort á IL-5 eða rauðkyrningum hafa ekki sýnt skerta hæfni gegn sníkjudýrasýkingum. Þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

### Frjósemi

Engin skerðing á frjósemi kom fram í rannsókn á frjósemi og eiturverkunum á æxlun hjá músunum sem gerðar voru með hliðstæðu mótefni sem hindrar IL-5 í músunum. Í þessari rannsókn fólst ekki mat á goti eða virkni hjá afkvæmum.

### Meðganga

Mepolizumab hafði engin áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísis/fósturs eða afkvæma eftir fæðingu hjá öpum (þ.m.t. starfsemi ónæmiskerfis). Rannsóknir á vansköpun, innvortis eða á beinagrind voru ekki gerðar. Upplýsingar frá cynomolgus öpum sýna að mepolizumab fer yfir fylgju. Þéttni mepolizumabs var u.þ.b. 1,2-2,4 sinnum hærra hjá ungbörnum en mæðrunum í nokkra mánuði eftir fæðingu og hafði ekki áhrif á ónæmiskerfi ungbarnanna.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Súkrósi  
Tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat  
Pólýsorbit 80

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

### 6.3 Geymslupól

4 ár.

#### Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika fullbúins lyfs í 8 klst. við geymslu við lægri hita en 30°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema aðferð við blöndun útiloki örverusmit. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og -aðstæður við notkun á ábyrgð notanda.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Glært, litlaust 10 ml hettuglas úr gleri af tegund I, með brómóbútýlgúmmítappa og grárri álhettu með plastflipa sem inniheldur 100 mg af stungulyfsstofni, lausn.

Pakkningastærðir:

1 hettuglas.

Fjölpakkning sem inniheldur 3 hettuglös (3 pakkningar með 1).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun skal gerð að viðhafðri smitgát.

#### Leiðbeiningar um blöndun fyrir hvert hettuglas

1. **Blandið 1,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf saman við innihald hettuglassins**, helst með því að nota 2 eða 3 ml sprautu og nál að stærð 21 gauge. Bunu sæfða vatnsins skal beina lóðrétt ofan á miðja frostþurrkuðu kökuna. Leyfið hettuglasinu að vera við stofuhita við blöndun og veltið hettuglasinu varlega í 10 sekúndur með hringhreyfingu á 15 sekúndna fresti þar til duftið er uppleyst.

*Athugið: Blönduðu lausnina **má ekki hrísta** meðan á ferlinu stendur þar sem það gæti valdið froðumyndun eða útfellingu. Blöndun er venjulega lokið innan við 5 mínútum eftir að sæfða vatninu er bætt út í, en getur tekið lengri tíma.*

2. Ef tæki er notað við blöndun Nucala er hægt að ljúka blöndun með snúningi við 450 hringi á mínútu í að hámarki 10 mínútur. Að öðrum kosti er snúningur við 1.000 hringi á mínútu í að hámarki 5 mínútur ásættanlegur.
3. Eftir blöndun skal skyggna Nucala m.t.t. agna og tærleika fyrir notkun. Lausnin á að vera tær til ópallýsandi og litlaus til fölgul eða fölbrún, laus við sýnilegar agnir. Litlum loftbólum má hins vegar búast við og þær eru ásættanlegar. Ef agnir eru enn til staðar í lausninni eða ef lausnin virðist skýjuð eða mjólkurkennd má ekki nota lausnina.
4. Ef ekki á að nota blönduðu lausnina strax þarf að:
  - Verja hana gegn sólarljósi
  - Geyma við lægri hita en 30°C, ekki frosna

- Farga henni ef hún er ekki notuð innan 8 klst. frá blöndun.

#### Leiðbeiningar um lyfjagjöf fyrir 100 mg skammt

1. Við gjöf undir húð skal helst nota 1 ml pólýprópýlensprautu með einnota nál að stærð 21 gauge til 27 gauge x 13 mm.
2. Rétt fyrir lyfjagjöf skal draga upp 1 ml af blönduðu Nucala. Ekki hrista blönduðu lausnina meðan á þessu stendur þar sem það getur valdið froðumyndun eða útfellingu.
3. Gefið 1 ml (jafngildi 100 mg af mepolizumabi) með inndælingu undir húð á upphandlegg, læri eða kvið.

Ef fleiri en eitt hettuglas þarf til að gefa ávísaðan skammt á að endurtaka skref 1 til 3. Ráðlagt er að hafa minnst 5 cm á milli stungustaða.

#### Leiðbeiningar um lyfjagjöf fyrir 40 mg skammt

1. Við gjöf undir húð skal helst nota 1 ml pólýprópýlensprautu með einnota nál að stærð 21 gauge til 27 gauge x 13 mm.
2. Rétt fyrir lyfjagjöf skal draga upp 0,4 ml af blönduðu Nucala. Ekki hrista blönduðu lausnina meðan á þessu stendur þar sem það getur valdið froðumyndun eða útfellingu. Fargið lausninni sem er eftir.
3. Gefið 0,4 ml (jafngildi 40 mg af mepolizumabi) með inndælingu undir húð á upphandlegg, læri eða kvið.

#### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 02. Desember 2015  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

GlaxoSmithKline LLC  
893 River Road  
Conshohocken,  
PA 19428  
Bandaríkin

Eða

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

Eða

Lonza Biologics  
101 International Drive,  
Portsmouth NH, 03801  
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA – ÁFYLLTUR LYFJAPENNI****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 1 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg mepolizumab

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasíkt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

1 áfylltur lyfjapenni

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

ÞRÝSTIÐ HÉR TIL AÐ OPNA

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið pennann í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.  
Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1043/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

nucala pennt

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA Í FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 1 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg mepolizumab

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasíkt natriumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatriumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Fjölpaðning: 3 (3 paðningar með 1) áfylltir lyfjapennar

Fjölpaðning: 9 (9 paðningar með 1) áfylltir lyfjapennar

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

Eingöngu einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið lyfjapennann í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|---------------------------------------------------|

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

|                               |
|-------------------------------|
| <b>12. MARKAÐSLEYFISNÚMER</b> |
|-------------------------------|

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 áfylltur lyfjapenni)  
EU/1/15/1043/007 (9 x 1 áfylltur lyfjapenni)

|                      |
|----------------------|
| <b>13. LOTUNÚMER</b> |
|----------------------|

Lot

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN</b> |
|-------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR</b> |
|----------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI</b> |
|-----------------------------------------|

nucala penni

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****INNRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 1 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg mepolizumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

1 áfylltur lyfjapenni. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

ÞRÝSTIÐ HÉR TIL AÐ OPNA

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið lyfjapennann í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.  
Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

nucala penni

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MIÐI Á ÁFYLLTAN LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nucala 100 mg stungulyf  
mepolizumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA – ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 100 mg mepolizumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasíkt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

ÞRÝSTIÐ HÉR TIL AÐ OPNA

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.  
Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1043/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

nucala 100 mg sprauta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA -FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU Í FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 100 mg mepolizumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Fjölþakking: 3 (3 þakkingar með 1) áfylltar sprautur.

Fjölþakking: 9 (9 þakkingar með 1) áfylltar sprautur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið sprautuna í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 áfylltar sprautur)  
EU/1/15/1043/008 (9 x 1 áfylltar sprautur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

nucala 100 mg sprauta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****INNRI ASKJA – ÁFYLLT SPRAUTA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 100 mg mepolizumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasíkt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

ÞRÝSTIÐ HÉR TIL AÐ OPNA

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.  
Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|---------------------------------------------------|

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

|                               |
|-------------------------------|
| <b>12. MARKAÐSLEYFISNÚMER</b> |
|-------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>13. LOTUNÚMER</b> |
|----------------------|

Lot

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN</b> |
|-------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR</b> |
|----------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI</b> |
|-----------------------------------------|

nucala 100 mg sprauta

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MIÐI Á ÁFYLLTRI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nucala 100 mg stungulyf  
mepolizumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA – ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS**

Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg mepolizumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasíkt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

ÞRÝSTIÐ HÉR TIL AÐ OPNA

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.  
Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1043/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

nucala 40 mg sprauta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA -FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU Í FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg mepolizumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Fjölþakking: 3 (3 þakkingar með 1) áfylltar sprautur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið sprautuna í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1043/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

nucala 40 mg sprauta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****INNRI ASKJA – ÁFYLLT SPRAUTA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg mepolizumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, tvíbasíkt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

ÞRÝSTIÐ HÉR TIL AÐ OPNA

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.  
Tími utan kælis má ekki vera lengri en að hámarki 7 dagar ef lyfið er varið ljósi og geymt við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

nucala 40 mg sprauta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MIÐI Á ÁFYLLTRI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nucala 40 mg stungulyf  
mepolizumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,4 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA (EINSTAKAR PAKKNINGAR MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyfsstofn, lausn  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg mepolizumab (100 mg/ml eftir blöndun)

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: Súkrósi, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat og pólýsorbit 80

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn, lausn  
1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð eftir blöndun.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

ÞRÝSTIÐ HÉR TIL AÐ OPNA

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Eingöngu einnota.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1043/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (3 PAKKNINGAR MEÐ 1 HETTUGLASI – MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyfsstofn, lausn  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg mepolizumab (100 mg/ml eftir blöndun)

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: Súkrósi, tvíbasískt natriumfosfatheptahýdrat og pólýsorbit 80

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn, lausn

Fjölþakking: 3 hettuglös (3 þakkingar með 1)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð eftir blöndun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1043/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA (AÐEINS FJÖLPAKKNING ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Nucala 100 mg stungulyfsstofn, lausn  
mepolizumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg mepolizumab (100 mg/ml eftir blöndun)

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: Súkrósi, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat og pólýsorbit 80

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð eftir blöndun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

ÞRÝSTIÐ HÉR TIL AÐ OPNA

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Eingöngu einnota.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1043/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MIÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nucala 100 mg stungulyfsstofn, lausn  
mepolizumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

100 mg

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna mepolizumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Nucala og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nucala
3. Hvernig nota á Nucala
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nucala
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar, skref fyrir skref

#### **1. Upplýsingar um Nucala og við hverju það er notað**

Nucala inniheldur virka efnið **mepolizumab**, *einstofna mótefni*, tegund af próteini sem er hannað til að greina sérstakt markefni í líkamanum. Það er notað í meðferð við **alvarlegum astma og ofnæmishnúðageri** hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri. Það er einnig notað til meðferðar á **langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi og rauðkyrningagersheilkenni** hjá fullorðnum.

Mepolizumab, virka efnið í Nucala, hindrar prótein sem kallast *interleukín-5*. Með því að hindra virkni þessa próteins takmarkar það framleiðslu rauðkyrninga úr beinmerg og fækkar rauðkyrningum í blóðrás og lungum.

#### **Alvarlegur rauðkyrningaastmi**

Nokkrir einstaklingar með alvarlegan astma hafa of mikið af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og lungum. Þetta er kallað *rauðkyrningaastmi* – sú tegund af astma sem Nucala er ætlað til meðferðar við.

Nucala getur fækkað astmaköstum ef þú eða barnið eruð þegar að nota lyf svo sem stóra skammta af innöndunarlyfjum, en þau ná ekki góðri stjórn á astmanum.

Ef þú tekur lyf sem kallast *barksterar til inntöku* getur Nucala einnig stuðlað að því að minnka dagskammtinn sem þarf til að stjórna astmanum.

#### **Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi**

Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi er sjúkdómur þar sem of mikið er af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og í vef sem þekur nef og ennis- og kinnholur að innanverðu. Þetta getur valdið einkennum eins og nefstíflu og missi lyktarskyns, og mjúkum hlaupkenndum sepum (kallast nefsepar) sem myndast inni í nefinu.

Nucala dregur úr fjölda rauðkyrninga í blóði og getur dregið úr stærð sepanna, léttir á nefstíflu og stuðlar að því að afstýra skurðaðgerð vegna nefsepa.

Nucala getur einnig stuðlað að því að minnka dagskammt á *barksterum til inntöku* sem þarf til að hafa stjórn á einkennum.

## Ofnæmishnúðager

Ofnæmishnúðager er sjúkdómur þar sem of mikið er af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og vefjum, og einnig er um tegund *æðabólgu* að ræða, sem þýðir bólgu í blóðæðum. Algenzt er að sjúkdómurinn hafi áhrif á lungu og kinn- og/eða ennisholur en hefur oft áhrif á önnur líffæri eins og húð, hjarta og nýru.

Nucala getur haft stjórn á og seinkað að einkennum ofnæmishnúðagers blossi upp. Lyfið getur einnig stuðlað að því að draga úr dagskammti *barkstera til inntöku* sem þarf til að hafa stjórn á einkennum.

## Rauðkyrningagersheilkenni

Rauðkyrningagersheilkenni er sjúkdómur þar sem of mikið er af rauðkyrningum í blóði (tegund hvítra blóðkorna). Þessar frumur geta eyðilagt líffæri, einkum hjarta, lungu, taugar og húð.

Nucala getur dregið úr einkennum og seinkað því að sjúkdómurinn blossi upp. Ef þú tekur *barkstera til inntöku* getur Nucala einnig stuðlað að því að minnka dagskammt barkstera sem þarf til að hafa stjórn á að einkennum rauðkyrningagersheilkennis/og að sjúkdómurinn blossi ekki upp.

## **2. Áður en byrjað er að nota Nucala**

### **Ekki má nota Nucala:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir mepolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

→ **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

### Versnun astma

Sumir fá aukaverkanir er tengjast astma, eða astminn versnar, meðan á meðferð með Nucala stendur.

- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita** ef ekki næst stjórn á astmanum eða ef hann versnar eftir að þú hefur meðferð með Nucala.

### Ofnæmisviðbrögð og viðbrögð á stungustað

Lyf af þessari tegund (*einstofna mótefni*) geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum þegar þeim er sprautað í líkamann (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú hefur hugsanlega fengið svipuð viðbrögð við einhverri inndælingu eða lyfi,

- **Láttu lækinn vita** áður en þér er gefið Nucala.

### Sníkjudýrasýkingar

Nucala getur minnkað mótstöðu gegn sníkjudýrasýkingum. Ef þú ert með sníkjudýrasýkingu skal meðhöndla hana áður en þú hefur meðferð með Nucala. Ef þú býrð á svæði þar sem þessar sýkingar eru algengar eða ferðast til slíkra svæða:

- **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

## **Börn og unglingar**

### Alvarlegur rauðkyrningaastma

Áfyllti lyfjapenninn er ekki ætlaður til notkunar hjá **börnum yngri en 12 ára** við meðferð á alvarlegum rauðkyrningaastma.

Fyrir börn á aldrinum 6 til 11 ára skal hafa samband við lækinn sem mun ávísa ráðlögðum skammti af Nucala sem mun vera gefinn af hjúkrunarfræðingi eða lækni.

### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá **börnum og unglingum yngri en 18 ára** við meðferð á langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi.

### Ofnæmishnúðager

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá **börnum yngri en 6 ára** við meðferð á ofnæmishnúðageri.

### Rauðkyrningagersheilkenni

Lyfið er ekki ætlað til notkunar **hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára** við meðferð á rauðkyrningagersheilkenni.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Nucala**

**Látið lækinn vita** um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Önnur lyf við astma, langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðageri og rauðkyrningagersheilkenni**

- ✗ **Ekki hætta skyndilega** að taka lyf sem þú notar við astma, langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðageri eða rauðkyrningagersheilkenni þegar þú byrjar að nota Nucala. Notkun þessara lyfja (einkum þeirra sem kallast *barksterar til inntöku*) verður að hætta smám saman, undir nánu eftirliti læknisins í samræmi við svörun þína við Nucala.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð **skal leita ráða hjá læknum**, áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Nucala berist í brjóstamjólk. **Leitaðu ráða hjá læknum** áður en þú notar Nucala **ef þú ert með barn á brjósti**.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að hugsanlegar aukaverkanir Nucala hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Nucala inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Nucala**

Nucala er gefið með inndælingu rétt undir húðina.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun ákveða hvort þú eða umönnunaraðili getið gefið Nucala inndælingu. Ef það er talið viðeigandi, þá mun hann/hún útvega þjálfun sem sýnir þér eða umönnunaraðila hvernig nota á Nucala á réttan hátt.

Gjöf Nucala handa börnum á aldrinum 6 til 11 ára á að vera í höndum læknis, hjúkrunarfræðings eða umönnunaraðila sem hefur fengið viðeigandi þjálfun.

### **Alvarlegur rauðkyrningaastmi**

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

### **Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi**

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

### **Ofnæmishnúðager**

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri er 300 mg. Þú færð 3 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

*Börn 6 til 11 ára*

*Börn sem vega 40 kg eða meira:*

**Ráðlagður skammtur** er 200 mg. Þú færð 2 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

*Börn sem vega minna en 40 kg:*

**Ráðlagður skammtur** er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

Minnst 5 cm eiga að vera á milli stungustaða.

### **Rauðkyrningagersheilkenni**

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna er 300 mg. Þú færð 3 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

Minnst 5 cm eiga að vera á milli stungustaða.

Leiðbeiningar um notkun áfyllta lyfjapennans eru að finna á hinni hlið þessa fylgiseðils.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú heldur að þú hafir gefið of mikið af Nucala með inndælingu, **skaltu hafa samband við lækinn** og fá ráðleggingar.

### **Ef gleymist að nota Nucala**

Þú eða umönnunaraðili eigið að gefa næsta skammt af Nucala með inndælingu um leið og munað er eftir því. Ef þú tekur ekki eftir því að skammtur hafi gleymst fyrr en komið er að því að þú fáið næsta skammt, þá skaltu bara gefa næsta skammt með inndælingu samkvæmt áætlun. Ef þú ert ekki viss um hvað þú átt að gera þá skaltu leita til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

### **Ef hætt er að nota Nucala**

Ekki hætta Nucala inndælingum nema samkvæmt ráðleggingum frá læknum. Ef hlé er gert á meðferð með Nucala eða henni hætt geta einkenni og köst komið fram að nýju.

Ef einkenni versna á meðan þú færð inndælingar með Nucala.

→ **Hringdu í lækinn.**

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir Nucala eru yfirleitt vægar til miðlungsalvarlegar, en geta stöku sinnum verið alvarlegar.

### **Ofnæmisviðbrögð**

Sumir einstaklingar geta fengið ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislík viðbrögð. Þessi viðbrögð geta verið algeng (geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**). Þau koma yfirleitt fram innan

nokkurra mínútna til klukkustunda frá inndælingu, en stundum geta einkenni byrjað að koma fram nokkrum dögum síðar.

Einkenni geta m.a. verið:

- þyngsli fyrir brjósti, hósti, öndunarerfiðleikar
- yfirlið, sundl, svimatilfinning (vegna blóðþrýstingsfalls)
- þroti í augnlokum, andliti, vörum, tungu eða munni
- ofsakláði
- útbrot

→ **Leitið strax lækni aðstoðar** ef grunur leikur á viðbrögðum hjá þér (eða barninu).

Ef þú hefur fengið svipuð viðbrögð við einhverjum inndælingum eða lyfjum,

→ **Láttu lækinn** vita áður en þér (eða barninu) er gefið Nucala.

**Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

#### **Mjög algengar:**

Geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur

#### **Algengar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýking í brjóstholi – einkenni geta verið m.a. hósti og hiti
- þvagfærasýking (blóð í þvagi, tíð og sársaukafull þvaglát, hiti, verkur neðarlega í baki)
- verkur ofarlega í kvið (magaverkur eða óþægindi í efri hluta magans)
- hiti
- exem (rauðir flekkir á húð ásamt kláða)
- viðbrögð á stungustað (verkur, roði, þroti, kláði og sviði í húðinni í námunda við stungustaðinn)
- bakverkur
- liðverkir
- kokbólga (hálssærindi)
- nefstífla

#### **Sjaldgæfar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ristill (herpes zoster)

#### **Mjög sjaldgæfar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (*bráðaofnæmi*)

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing strax vita** ef eitthvert þessara einkenna kemur fram.

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Nucala**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Nucala eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taka má Nucala áfylltan lyfjapenna úr kæli og geyma í óopnuðum umbúðum í allt að 7 daga við stofuhita (allt að 30°C), ef varið gegn ljósi. Farga skal pakkningunni ef hún er geymd utan kælis í meira en 7 daga.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Nucala inniheldur**

Virka innihaldsefnið er mepolizumab.

Hver 1 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 mg af mepolizumabi.

Önnur innihaldsefni eru súkrósi, tvíbasískt natriumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatriumedetat, vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti Nucala og pakkningastærðir**

Nucala er tær til ópallýsandi og litlaus til fölgul eða fölbrún lausn og kemur í 1 ml einnota áfylltum lyfjapenna.

Nucala er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 áfylltan lyfjapenna, eða fjölpakkningu með 3 x 1 áfylltum lyfjapenna eða 9 x 1 áfylltum lyfjapenna.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος****Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tηλ: + 357 80070017

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Leiðbeiningar, skref fyrir skref, um notkun áfyllta lyfjapennans

Gefa á lyfið einu sinni á fjögurra vikna fresti.

Fylgið þessum leiðbeiningum um hvernig á að nota áfyllta lyfjapennann. Ef þessum leiðbeiningum er ekki fylgt eftir getur það haft áhrif á rétta virkni lyfjapennans. Þú átt einnig að fá þjálfun í því hvernig á að nota áfyllta lyfjapennann. Nucala áfylltur lyfjapenni er **eingöngu ætlaður til notkunar undir húð**.

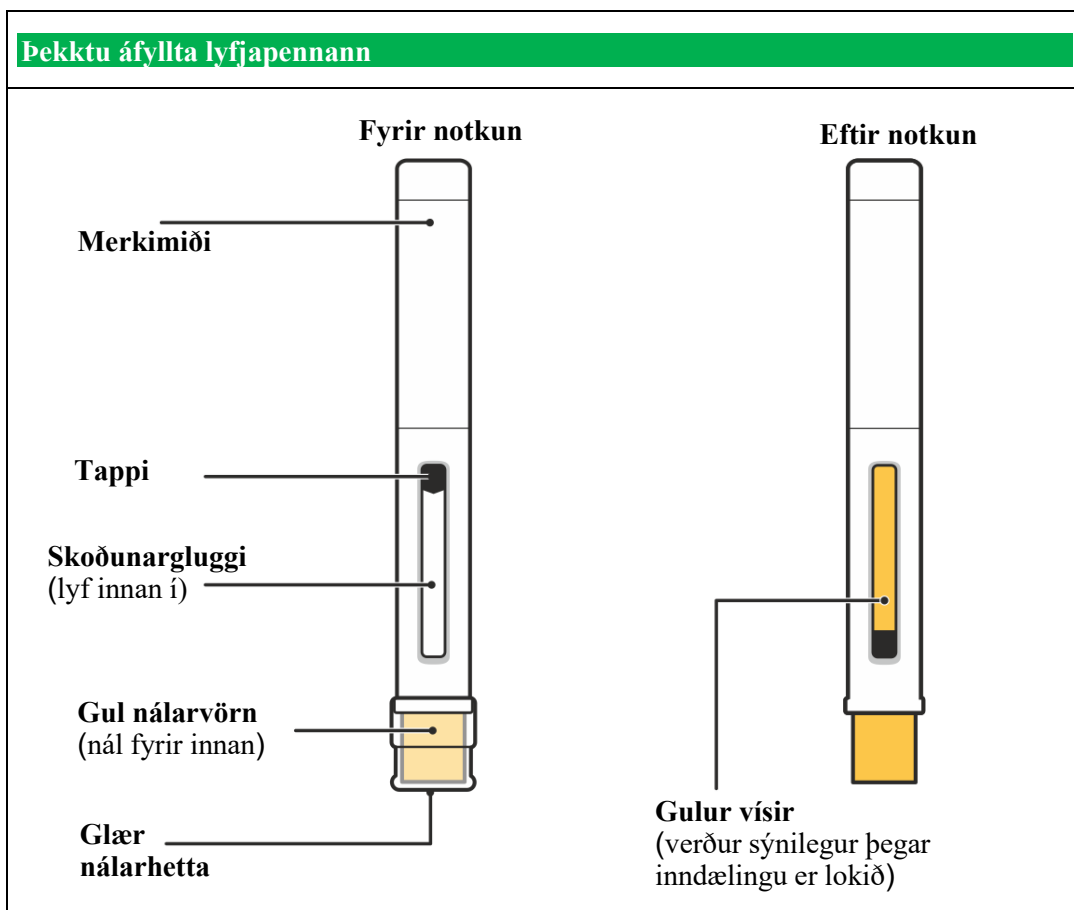
### Hvernig geyma á Nucala

- Geymið í kæli fyrir notkun.
- Má ekki frjósa
- Geymið áfyllta lyfjapennann í öskjunni til varnar gegn ljósi.
- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ef það er nauðsynlegt þá má geyma Nucala áfylltan lyfjapenna í óopnuðum umbúðum við stofuhita, allt að 30°C, í allt að 7 daga. Farga skal pennanum á öruggan hátt ef hann hefur verið geymdur utan kælis í meira en 7 daga.
- Geymið við lægri hita en 30°C.

### Áður en byrjað er að nota Nucala

Áfyllta lyfjapennann á eingöngu að nota einu sinni og síðan skal honum fargað.

- **Ekki** deila Nucala áfyllta lyfjapennanum þínum með öðrum einstaklingi.
- **Ekki** hrista lyfjapennann.
- **Ekki** nota lyfjapennann ef hann hefur dottið á hart yfirborð.
- **Ekki** nota lyfjapennann ef hann virðist vera skemmdur.
- **Ekki** fjarlægja nálarhettuna fyrr en rétt fyrir inndælingu.



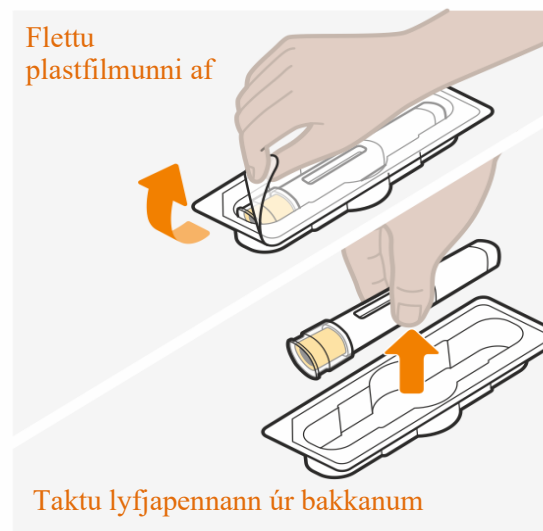
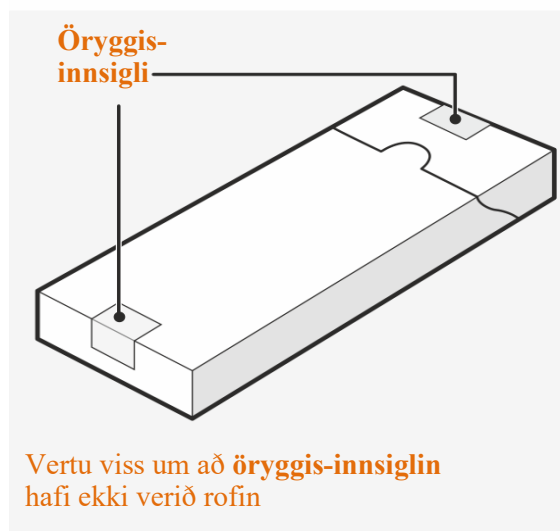
## Undirbúningur

### 1. Taktu til það sem þarf

Finndu þægilegan, vel upplýstan og hreinan flöt. Vertu viss um að þú sér með innan handar:

- Nucala áfylltan lyfjapenna
- Sprittþurrku (fylgir ekki)
- Grisju eða bómullarhnoðra (fylgir ekki)

### 2. Taktu áfyllta lyfjapennann til



- Taktu öskjuna úr kælinum. Athugaðu hvort öryggis-innsiglin séu órofin.
- Taktu bakkann úr öskjunni.
- Flettu filmunni af bakkanum.
- Haltu um miðjan lyfjapennann og taktu hann varlega úr bakkanum.
- Settu lyfjapennann á hreinan, sléttan flöt, við herbergishita, fjarri beinu sólarljósi og þar sem börn ná ekki til.

**Ekki** nota lyfjapennann ef öryggis-innsiglið á öskjunni hefur verið rofið.

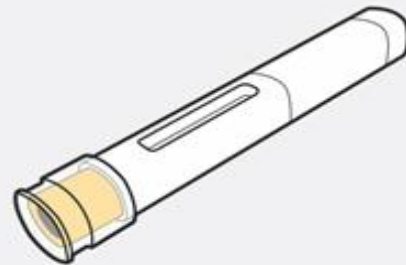
**Ekki** fjarlægja nálarhettuna á þessum tímapunkti.

### 3. Skoðaðu lyfjapennann og bíddu í 30 mínútur fyrir notkun

Athugaðu fyrningardagsetninguna



Bíddu í 30 mínútur



- Athugaðu fyrningardagsetninguna á merkimiða lyfjapennans.
- Horfðu í skoðunargluggann til þess að athuga hvort lausnin sé tær (óskýjuð og laus við agnir) og litlaus til fölgul til fölbrún.
- Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur.
- Bíddu í 30 mínútur (og ekki í meira en 8 klst.) fyrir notkun.

**Ekki** nota ef fyrningardagsetningin er liðin.

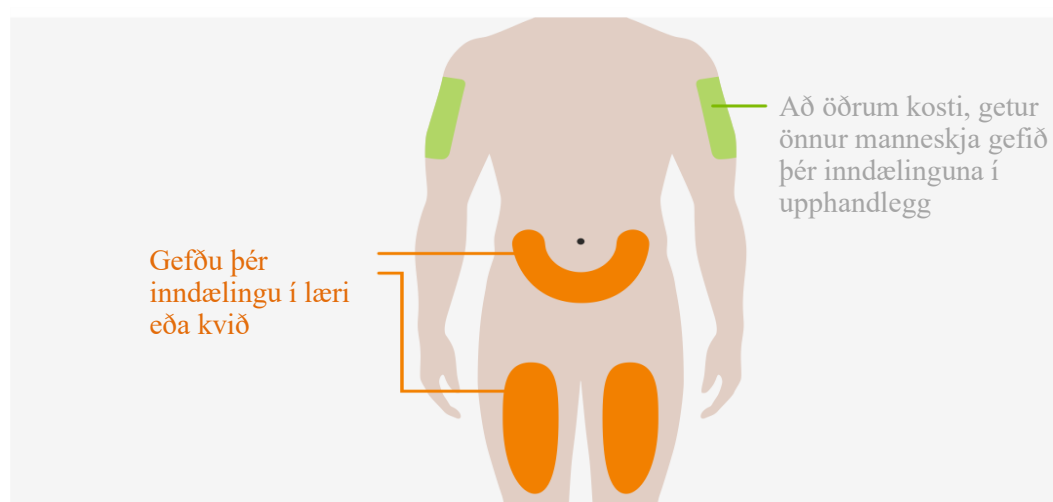
**Ekki** hita lyfjapennann í örbylgjuofni, heitu vatni eða í beinu sólarljósi.

**Ekki** framkvæma inndælingu ef að lausnin virðist vera skýjuð eða upplituð eða ef hún inniheldur agnir.

**Ekki** nota lyfjapennann ef meira en 8 klukkustundir eru frá því að hann var tekinn úr öskjunni.

**Ekki** fjarlægja nálarhettuna í þessu skrefi.

### 4. Veldu stungustað



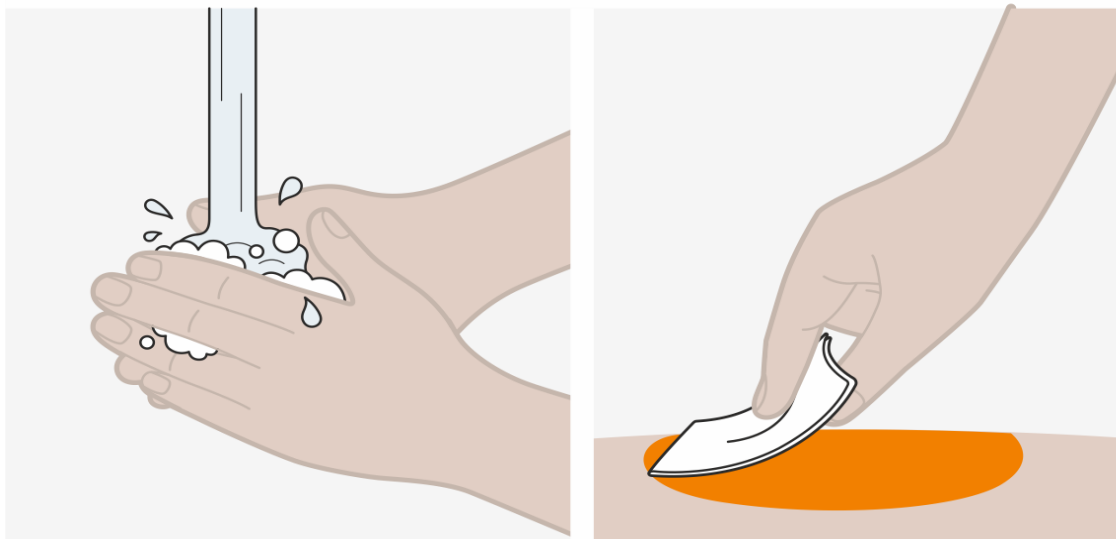
- Þú getur gefið þér Nucala inndælingu í læri eða kvið.
- Ef einhver annar gefur þér inndælinguna, þá getur sá aðili einnig notað upphandlegginn.

- Ef þú þarft fleiri en eina inndælingu til þess að fá allan skammtinn þá skaltu hafa minnst 5 cm á milli stungustaða.

**Ekki** sprauta þar sem húðin er marin, aum, rauð eða hörð.

**Ekki** gefa inndælinguna innan 5 cm frá naflanum.

## 5. Hreinsaðu stungustaðinn

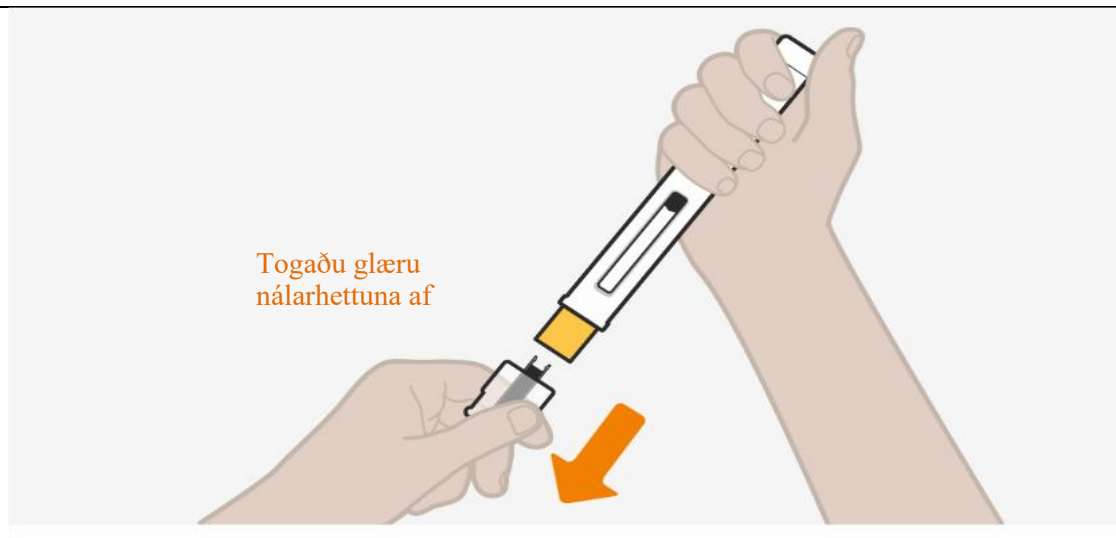


- Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni.
- Hreinsaðu stungustaðinn með því að strjúka yfir húðina með sprittþurrku og leyfðu síðan húðinni að þorna.

**Ekki** snerta stungustaðinn aftur fyrr en inndælingunni er lokið.

## Inndæling

## 6. Fjarlægðu glæru nálarhettuna



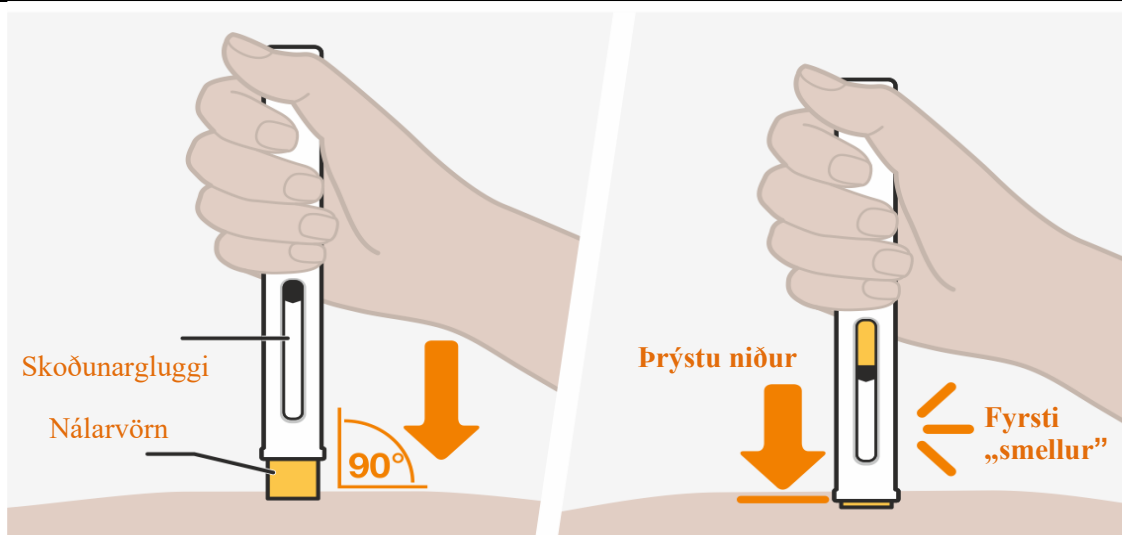
- Fjarlægðu glæru nálarhettuna af lyfjapennanum með því að toga hana ákveðið beint af.
- Ekki hafa áhyggjur ef þú sérð dropa af vökva á enda nálarinnar. Þetta er eðlilegt.

- Gefðu inndælinguna strax eftir að þú hefur fjarlægt nálarhettuna og **alltaf** innan 5 mínútna.

**Ekki** snerta gulu nálarvörnina með fingrunum. Það gæti virkjað lyfjapennann of snemma og valdið stunguslysi.

Eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð, skaltu **ekki** setja hana aftur á lyfjapennann þar sem það gæti sett inndælinguna af stað fyrir slysi.

## 7. Byrjaðu inndælinguna

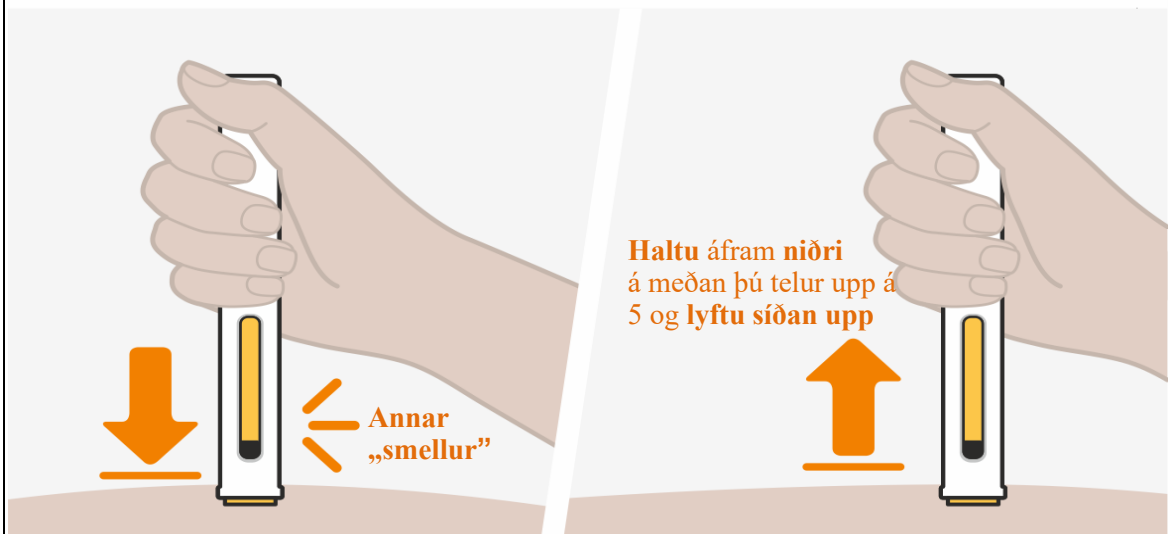


- Haltu lyfjapennanum þannig að skoðunarglugginn snúi að þér svo þú sjáir hann, og þannig að gula nálarvörnin snúi niður.
- Staðsettu lyfjapennann beint á stungustaðinn þannig að gula nálarvörnin sé slétt við yfirborð húðarinnar, eins og sýnt er.
- Til að hefja inndælinguna, þrýstu lyfjapennanum alla leið niður og haltu honum niðri í húðinni. Gula nálarvörnin mun renna upp inn í lyfjapennann.
- Þú ættir að heyra fyrsta „smellinn“ sem segir þér að inndælingin er hafin.
- Guli vísirinn mun hreyfast niður í skoðunarglugganum á meðan þú færð skammtinn.

**Ekki** lyfta lyfjapennanum af húðinni á þessum tímapunkti þar sem það gæti valdið því að þú fáið ekki fullan skammt af lyfinu. Inndælingin getur tekið allt að 15 sekúndur að klárast.

**Ekki** nota lyfjapennann ef gula nálarvörnin rennur ekki upp eins og lýst er. Fargaðu honum (sjá skref 9) og byrjaðu aftur með nýjum lyfjapenna.

## 8. Haltu lyfjapennanum á sínum stað þangað til inndælingunni er lokið



- Haltu lyfjapennanum áfram niðri þangað til þú heyrir annan „smell“ og tappinn og guli vísirinn eru hættir að hreyfast og fylla nú skoðunargluggann.
- Haltu lyfjapennanum áfram á sínum stað og teldu upp á 5. Síðan skaltu lyfta lyfjapennanum af húðinni.
- Ef þú heyrir **ekki** annan „smell“:
  - Athugaðu hvort að guli vísirinn sé búinn að fylla skoðunargluggann.
  - Ef þú ert ekki viss skaltu halda lyfjapennanum niðri í 15 sekúndur til viðbótar til þess að tryggja að inndælingunni sé lokið.

**Ekki** lyfta lyfjapennanum fyrr en þú ert viss um að inndælingunni sé lokið.

- Þú gætir orðið var/vör við lítinn blóðdropa á stungustaðnum. Þetta er eðlilegt. Þrýstu bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í smá stund ef það er nauðsynlegt.

**Ekki** nudda stungustaðinn.

## Förgun

### 9. Förgun lyfjapennans

- Fargaðu notuðum lyfjapenna og nálarhettu í samræmi við gildandi reglur. Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þess er þörf.
- Geymdu notaða lyfjapenna og nálarhettur þar sem börn hvorki ná til né sjá.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nucala 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu mepolizumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nucala og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nucala
3. Hvernig nota á Nucala
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nucala
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar, skref fyrir skref

#### 1. Upplýsingar um Nucala og við hverju það er notað

Nucala inniheldur virka efnið **mepolizumab**, *einstofna mótefni*, tegund af próteini sem er hannað til að greina sérstakt markefni í líkamanum. Það er notað í meðferð við **alvarlegum astma og ofnæmishnúðageri** hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri. Það er einnig notað til meðferðar á **langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi og rauðkyrningagersheilkenni** hjá fullorðnum.

Mepolizumab, virka efnið í Nucala, hindrar prótein sem kallast *interleukín-5*. Með því að hindra virkni þessa próteins takmarkar það framleiðslu rauðkyrninga úr beinmerg og fækkar rauðkyrningum í blóðrás og lungum.

#### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Nokkrir einstaklingar með alvarlegan astma hafa of mikið af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og lungum. Þetta er kallað *rauðkyrningaastmi* - sú tegund af astma sem Nucala er ætlað til meðferðar við.

Nucala getur fækkað astmaköstum ef þú eða barnið eruð þegar að nota lyf svo sem stóra skammta af innöndunarlyfjum, en þau ná ekki góðri stjórn á astmanum.

Ef þú tekur lyf sem kallast *barksterar til inntöku* getur Nucala einnig stuðlað að því að minnka dagskammtinn sem þarf til að stjórna astmanum.

#### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi er sjúkdómur þar sem of mikið er af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og í vef sem þekur nef og ennis- og kinnholur að innanverðu. Þetta getur valdið einkennum eins og nefstíflu og missi lyktarskyns, og mjúkum hlaupkenndum sepm (kallast nefsepar) sem myndast inni í nefinu.

Nucala dregur úr fjölda rauðkyrninga í blóði og getur dregið úr stærð sepanna, léttir á nefstíflu og stuðlar að því að afstýra skurðaðgerð vegna nefsepa.

Nucala getur einnig stuðlað að því að minnka dagskammt *barkstera til inntöku* sem þarf til að hafa stjórn á einkennum.

## Ofnæmishnúðager

Ofnæmishnúðager er sjúkdómur þar sem of mikið er af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og vefjum, og einnig er um tegund *æðabólgu* að ræða, sem þýðir bólgu í blóðæðum. Algengt er að sjúkdómurinn hafi áhrif á lungu og kinn- og/eða ennisholur en hefur oft áhrif á önnur líffæri eins og húð, hjarta og nýru.

Nucala getur haft stjórn á og seinkað að einkennum ofnæmishnúðagers blossi upp. Lyfið getur einnig stuðlað að því að draga úr dagskammti *barkstera til inntöku* sem þarf til að hafa stjórn á einkennum.

## Rauðkyrningagersheilkenni

Rauðkyrningagersheilkenni er sjúkdómur þar sem of mikið er af *rauðkyrningum* í blóði (tegund hvítra blóðkorna). Þessar frumur geta eyðilagt líffæri, einkum hjarta, lungu, taugar og húð.

Nucala getur dregið úr einkennum og seinkað því að sjúkdómurinn blossi upp. Ef þú tekur *barkstera til inntöku* getur Nucala einnig stuðlað að því að minnka dagskammt barkstera sem þarf til að hafa stjórn á að einkennum rauðkyrningagersheilkennis/og að sjúkdómurinn blossi ekki upp.

## **2. Áður en byrjað er að nota Nucala**

### **Ekki má nota Nucala:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir mepolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

→ **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

### Versnun astma

Sumir fá aukaverkanir er tengjast astma, eða astminn versnar, meðan á meðferð með Nucala stendur.

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita** ef ekki næst stjórn á astmanum eða ef hann versnar eftir að þú hefur meðferð með Nucala.

### Ofnæmisviðbrögð og viðbrögð á stungustað

Lyf af þessari tegund (*einstofna mótefni*) geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum þegar þeim er sprautað í líkamann (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú hefur hugsanlega fengið svipuð viðbrögð við einhverri inndælingu eða lyfi,

→ **Láttu lækinn vita** áður en þér er gefið Nucala.

### Sníkjudýrasýkingar

Nucala getur minnkað mótstöðu gegn sníkjudýrasýkingum. Ef þú ert með sníkjudýrasýkingu skal meðhöndla hana áður en þú hefur meðferð með Nucala. Ef þú býrð á svæði þar sem þessar sýkingar eru algengar eða ferðast til slíkra svæða:

→ **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

## **Börn og unglingar**

### Alvarlegur rauðkyrningaastmi

Áfyllta sprautan er ekki ætluð til notkunar hjá **börnum yngri en 12 ára** við meðferð á alvarlegum rauðkyrningaastma.

Fyrir börn á aldrinum 6 til 11 ára skal hafa samband við lækinn sem mun ávísa ráðlögðum skammti af Nucala sem mun vera finnst af hjúkrunarfræðingi eða lækni.

### Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá **börnum og unglingum yngri en 18 ára** við meðferð á langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi.

### Ofnæmishnúðager

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá **börnum yngri en 6 ára** við meðferð á ofnæmishnúðageri.

### Rauðkyrningagersheilkenni

Lyfið er ekki ætlað til notkunar **hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára** við meðferð á rauðkyrningagersheilkenni.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Nucala**

**Látið lækinn vita** um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

**Önnur lyf við astma, langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðageri eða rauðkyrningagersheilkenni**

- ✗ **Ekki hætta skyndilega** að taka lyf sem þú notar við astma, langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðageri eða rauðkyrningagersheilkenni þegar þú byrjar að nota Nucala. Notkun þessara lyfja (einkum þeirra sem kallast *barksterar til inntöku*) verður að hætta smám saman, undir nánu eftirliti læknisins í samræmi við svörun þína við Nucala.

### **Meðganga og brjóstagið**

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð **skal leita ráða hjá læknum**, áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Nucala berist í brjóstamjólk. **Leitaðu ráða hjá læknum** áður en þú notar Nucala **ef þú ert með barn á brjósti**.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að hugsanlegar aukaverkanir Nucala hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Nucala inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Nucala**

Nucala er gefið með inndælingu rétt undir húðina.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun ákveða hvort þú eða umönnunaraðili getið gefið Nucala inndælingu. Ef það er talið viðeigandi, þá mun hann/hún útvega þjálfun sem sýnir þér eða umönnunaraðila hvernig nota á Nucala á réttan hátt.

Gjöf Nucala handa börnum á aldrinum 6 til 11 ára á að vera í höndum læknis, hjúkrunarfræðings eða umönnunaraðila sem hefur fengið viðeigandi þjálfun.

### **Alvarlegur rauðkyrningaastmi**

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

## **Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi**

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

### **Ofnæmishnúðager**

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri er 300 mg. Þú færð 3 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

*Börn 6 til 11 ára*

*Börn sem vega 40 kg eða meira:*

**Ráðlagður skammtur** er 200 mg. Þú færð 2 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

*Börn sem vega minna en 40 kg:*

**Ráðlagður skammtur** er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

Minnst 5 cm eiga að vera á milli stungustaða.

### **Rauðkyrningagersheilkenni**

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna er 300 mg. Þú færð 3 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

Minnst 5 cm eiga að vera á milli stungustaða.

Leiðbeiningar um notkun áfylltu sprautunnar eru að finna á hinni hlið þessa fylgiseðils.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú heldur að þú hafir gefið of mikið af Nucala með inndælingu, **skaltu hafa samband við lækinn** og fá ráðleggingar.

### **Ef gleymist að nota Nucala**

Þú eða umönnunaraðili eigið að gefa næsta skammt af Nucala með inndælingu um leið og munað er eftir því. Ef þú tekur ekki eftir því að skammtur hafi gleymst fyrr en komið er að því að þú fáið næsta skammt, þá skaltu bara gefa næsta skammt með inndælingu samkvæmt áætlun. Ef þú ert ekki viss um hvað þú átt að gera þá skaltu leita til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

### **Ef hætt er að nota Nucala**

Ekki hætta Nucala inndælingum nema samkvæmt ráðleggingum frá læknum. Ef hlé er gert á meðferð með Nucala eða henni hætt geta einkenni og köst komið fram að nýju.

Ef einkenni versna á meðan þú færð inndælingar með Nucala:

→ **Hringdu í lækinn**

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir Nucala eru yfirleitt vægar til miðlungsalvarlegar, en geta stöku sinnum verið alvarlegar.

### **Ofnæmisviðbrögð**

Sumir einstaklingar geta fengið ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislík viðbrögð. Þessi viðbrögð geta verið algeng (geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**). Þau koma yfirleitt fram innan

nokkurra mínútna til klukkustunda frá inndælingu, en stundum geta einkenni byrjað að koma fram nokkrum dögum síðar.

Einkenni geta m.a. verið:

- þyngsli fyrir brjósti, hósti, öndunarerfiðleikar
- yfirlið, sundl, svimatilfinning (vegna blóðþrýstingsfalls)
- þroti í augnlokum, andliti, vörum, tungu eða munni
- ofsakláði
- útbrot

→ **Leitið strax lækni** aðstoðar ef grunur leikur á viðbrögðum hjá þér (eða barninu).

Ef þú hefur fengið svipuð viðbrögð við einhverjum inndælingum eða lyfjum:

→ **Láttu lækinn** vita áður en þér (eða barninu) er gefið Nucala.

**Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

**Mjög algengar:**

Geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur

**Algengar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýking í brjóstholi - einkenni geta verið m.a. hósti og hiti
- þvagfærasýking (blóð í þvagi, tíð og sársaukafull þvaglát, hiti, verkur neðarlega í baki)
- verkur ofarlega í kvið (magaverkur eða óþægindi í efri hluta magans)
- hiti
- exem (rauðir flekkir á húð ásamt kláða)
- viðbrögð á stungustað (verkur, roði, þroti, kláði og sviði í húðinni í námunda við stungustaðinn)
- bakverkur
- liðverkir
- kokbólga (hálssærindi)
- nefstífla

**Sjaldgæfar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ristill (herpes zoster)

**Mjög sjaldgæfar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (*bráðaofnæmi*)

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing strax vita** ef eitthvert þessara einkenna kemur fram.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Nucala

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Nucala eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taka má Nucala áfyllta sprautu úr kæli og geyma í óopnuðum umbúðum í allt að 7 daga við stofuhita (allt að 30°C), ef varið gegn ljósi. Farga skal pakkningunni ef hún er geymd utan kælis í meira en 7 daga.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Nucala inniheldur**

Virka innihaldsefnið er mepolizumab.

Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af mepolizumabi.

Önnur innihaldsefni eru súkrósi, tvíbasískt natriumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, tvínatriumedetat, vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti Nucala og pakkningastærðir**

Nucala er tær til ópallýsandi og litlaus til fölgul eða fölbrún lausn og kemur í 1 ml einnota áfylltri sprautu.

Nucala er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 áfyllta sprautu, eða fjölpakkningu með 3 x 1 áfylltum sprautum eða 9 x 1 áfylltum sprautum.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος****Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tηλ: + 357 80070017

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Leiðbeiningar, skref fyrir skref, um notkun 100 mg áfylltu sprautunnar

Gefa á lyfið einu sinni á fjögurra vikna fresti.

Fylgið þessum leiðbeiningum um hvernig á að nota áfylltu sprautuna. Ef þessum leiðbeiningum er ekki fylgt eftir getur það haft áhrif á rétta virkni áfylltu sprautunnar. Þú átt einnig að fá þjálfun í því hvernig á að nota áfylltu sprautuna.

Nucala áfyllt sprauta er **eingöngu ætluð til notkunar undir húð**.

### Hvernig geyma á Nucala

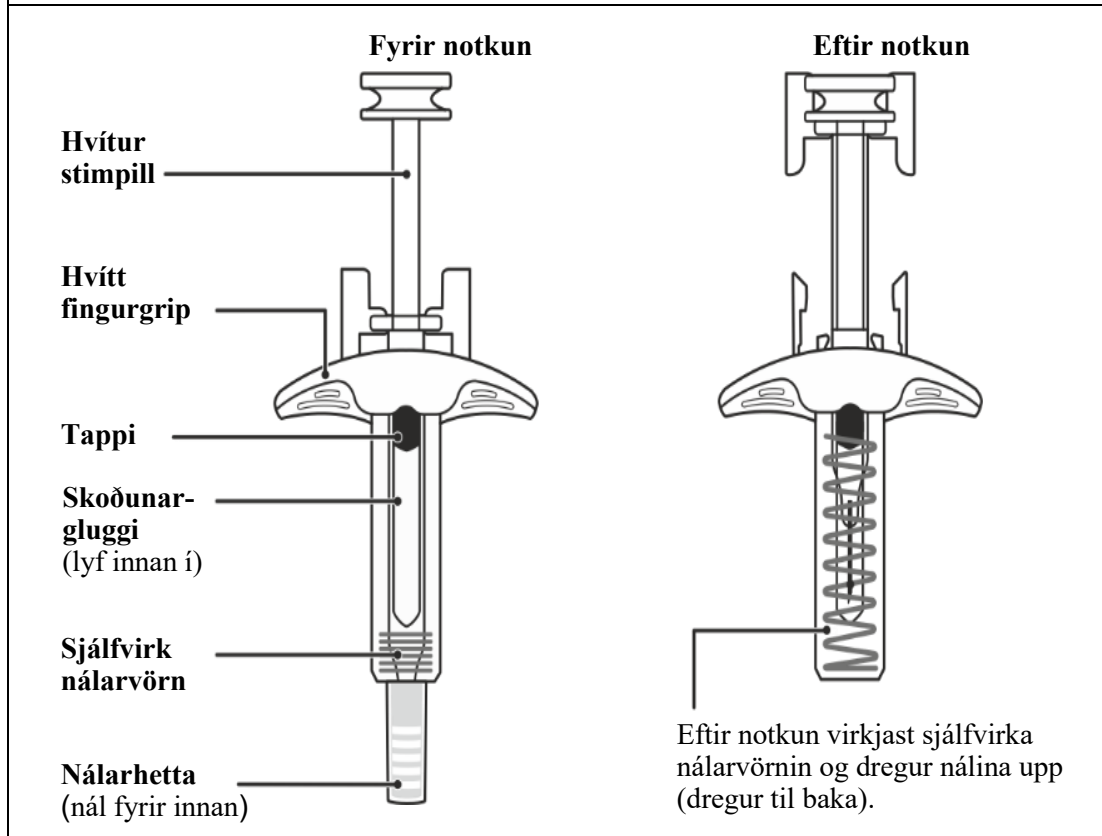
- Geymið í kæli fyrir notkun.
- Má ekki frjósa
- Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.
- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ef það er nauðsynlegt þá má geyma Nucala áfyllta sprautu í óopnuðum umbúðum við stofuhita, allt að 30°C, í allt að 7 daga. Farga skal áfylltu sprautunni á öruggan hátt ef hún hefur verið geymd utan kælis í meira en 7 daga.
- Geymið við lægri hita en 30°C.

### Áður en byrjað er að nota Nucala

Áfylltu sprautuna á eingöngu að nota einu sinni og síðan skal henni fleygt.

- **Ekki** deila Nucala áfylltu sprautunni þinni með öðrum einstaklingi.
- **Ekki** hrista sprautuna.
- **Ekki** nota sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð.
- **Ekki** nota sprautuna ef hún virðist vera skemmd.
- **Ekki** fjarlægja nálarhettuna fyrr en rétt fyrir inndælinguna.

## Þekktu áfylltu sprautuna



## Undirbúningur

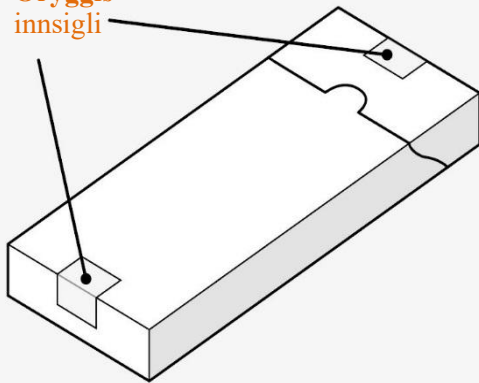
### 1. Taktu til það sem þarf

Finndu þægilegan, vel upplýstan og hreinan flöt. Vertu viss um að þú sért með innan handar:

- Nucala áfyllta sprautu
- Sprittþurrku (fylgir ekki)
- Grisju eða bómullarhnoðra (fylgir ekki)

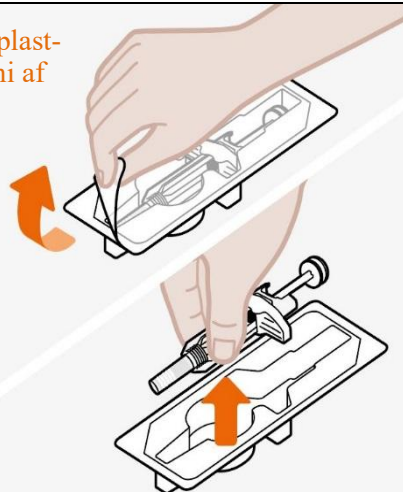
## 2. Taktu til áfylltu sprautuna

Öryggis-  
innsigli



Vertu viss um að öryggis-  
innsiglin hafi ekki verið rofin

Flettu plast-  
filmunni af



Taktu sprautuna úr bakkanum

- Taktu öskjuna úr kælinum. Athugaðu hvort öryggisinnsiglin séu órofin.
- Taktu bakkann úr öskjunni.
- Flettu filmunni af bakkanum.
- Haltu um miðja sprautuna og taktu hana varlega úr bakkanum.
- Settu sprautuna á hreinan, sléttan flöt, við herbergishita, fjarri beinu sólarljósi og þar sem börn ná ekki til.

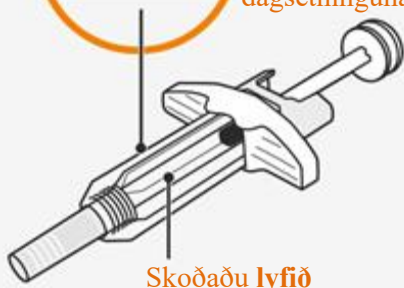
**Ekki** nota sprautuna ef öryggisinnsiglið á öskjunni hefur verið rofið.

**Ekki** fjarlægja nálarhettuna á þessum tímapunkti.

## 3. Skoðaðu sprautuna og bíddu í 30 mínútur fyrir notkun

Exp: Mánuður-Ár

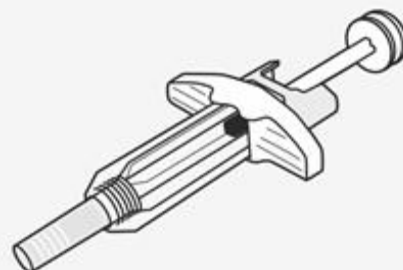
Athugaðu  
fyrningar-  
dagsetninguna



Skoðaðu lyfið



Bíddu í 30 mínútur



- Athugaðu fyrningardagsetninguna á merkimiða sprautunnar.
- Horfðu í skoðunargluggann til þess að athuga hvort lausnin sé tær (óskýjuð og laus við agnir) og litlaus til fölgul til fölbrún.
- Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur.

- Bíddu í 30 mínútur (og ekki í meira en 8 klst.) fyrir notkun.

**Ekki** nota ef fyrningardagsetningin er liðin.

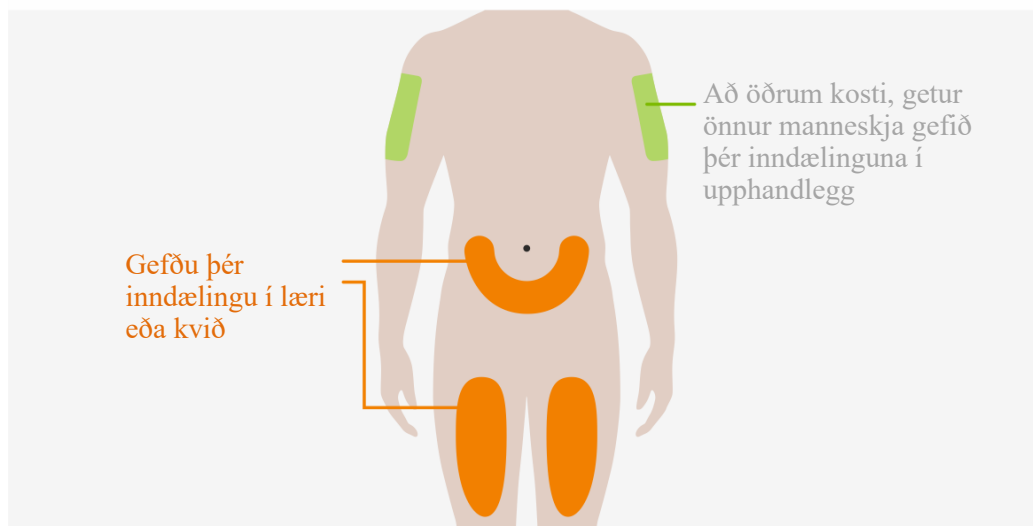
**Ekki** hita sprautuna í örbylgjuofni, heitu vatni eða beinu sólarljósi.

**Ekki** framkvæma inndælingu ef að lausnin virðist vera skýjuð eða upplituð eða ef hún inniheldur agnir.

**Ekki** nota sprautuna ef meira en 8 klukkustundir eru frá því að hún var tekin úr öskjunni.

**Ekki** fjarlægja nálarhettuna í þessu skrefi.

#### 4. Veldu stungustað

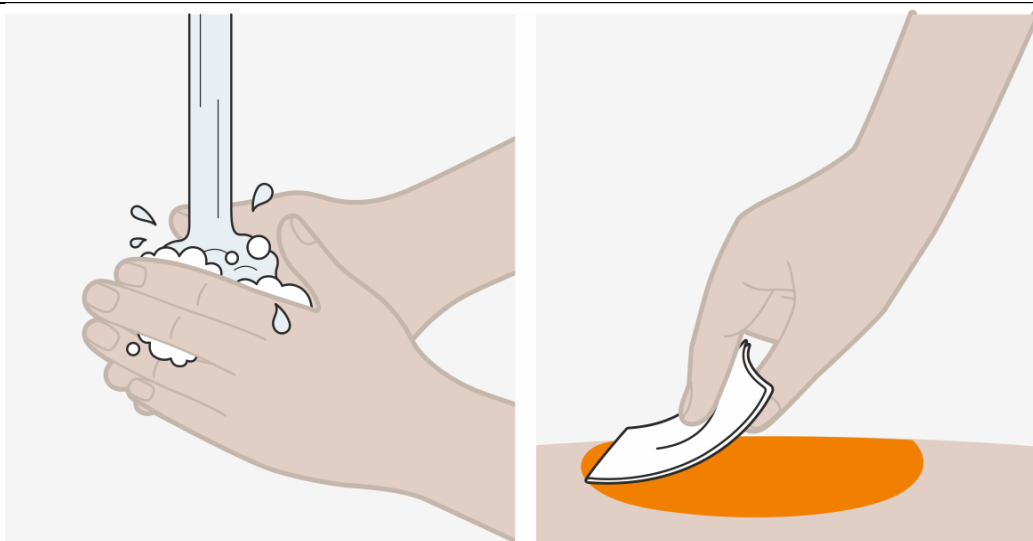


- Þú getur gefið þér Nucala inndælingu í læri eða kvið.
- Ef einhver annar gefur þér inndælinguna, þá getur sá aðili einnig notað upphandlegginn.
- Ef þú þarft fleiri en eina inndælingu til þess að fá allan skammtinn þá skaltu hafa minnst 5 cm á milli stungustaða.

**Ekki** sprauta þar sem húðin er marin, aum, rauð eða hörð.

**Ekki** gefa inndælinguna innan 5 cm frá naflanum.

#### 5. Hreinsaðu stungustaðinn



- Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni.
- Hreinsaðu stungustaðinn með því að strjúka yfir húðina með sprittþurrku og leyfðu síðan húðinni að þorna.

**Ekki** snerta stungustaðinn aftur fyrr en inndælingunni er lokið.

## Inndæling

### 6. Fjarlægðu nálarhettuna



- Fjarlægðu nálarhettuna af sprautunni með því að toga hana ákveðið beint af, færðu höndina frá nálaendanum (eins og er sýnt). Þú gætir þurft að toga nokkuð fast í nálarhettuna til þess að ná henni af
- **Ekki** hafa áhyggjur ef þú sérð dropa af vökva á enda nálarinnar. Þetta er eðlilegt.
- Gefðu inndælinguna strax eftir að þú hefur fjarlægt nálarhettuna og **alltaf** innan 5 mínútna.

**Ekki** láta nálina snerta annað yfirborð.

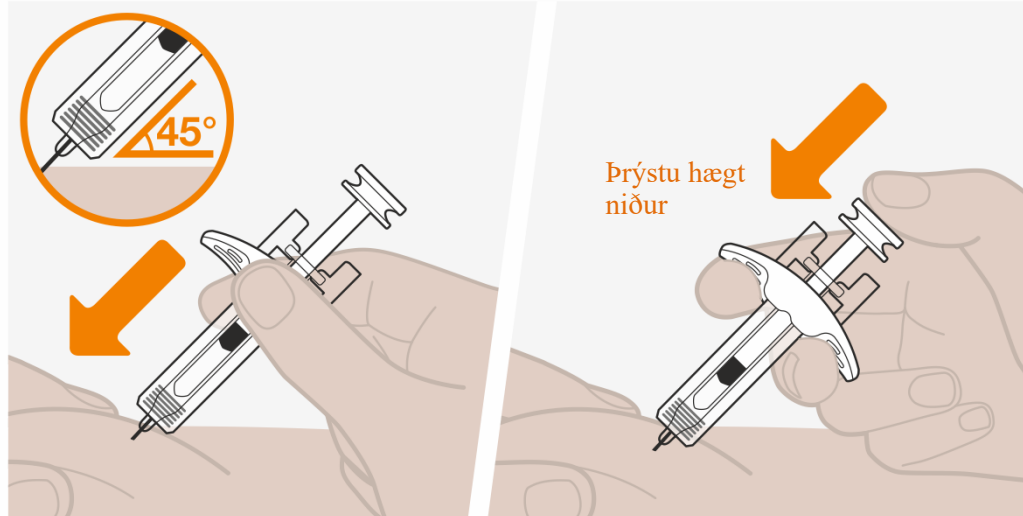
**Ekki** snerta nálina.

**Ekki** snerta stimpilinn á þessum tímapunkti, þar sem þú gætir þrýst út vökva fyrir slysi og valdið því að þú fáið ekki fullan skammt.

**Ekki** fjarlægja loftbólur úr sprautunni.

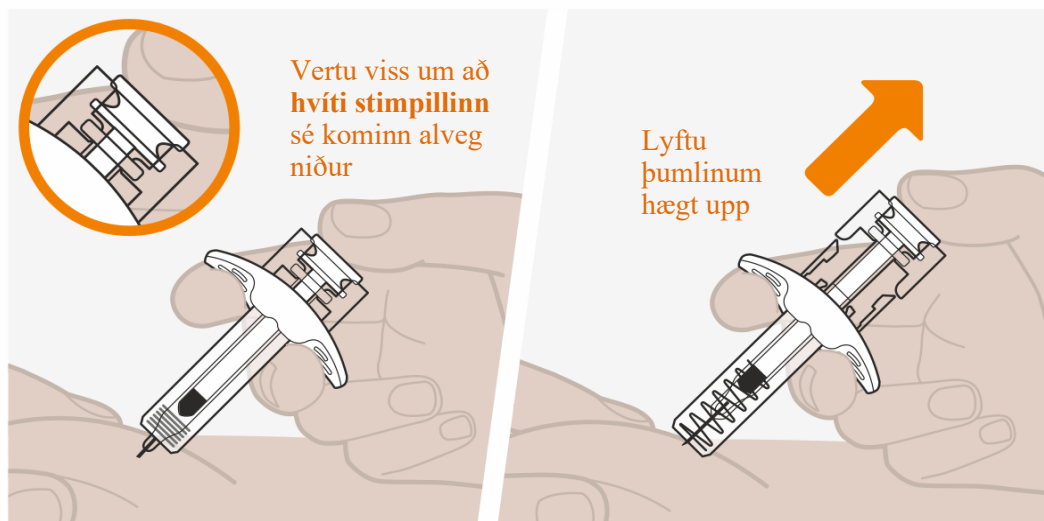
**Ekki** setja nálarhettuna aftur á sprautuna. Það gæti valdið stunguslysi.

## 7. Byrjaðu inndælinguna



- Notaðu lausu höndina til þess að klípa í húðina í kringum stungustaðinn. Haltu húðinni klemmdri í gegnum alla inndælinguna.
- Stingdu allri nálinni í klemmdu húðina undir 45°horni eins og sýnt er.
- Settu þumalinn á stimpilinn og fingurna á hvíta fingurgripið eins og sýnt er.
- Þrýstu hægt niður á stimpilinn til þess að sprauta fullum skammti.

## 8. Kláraðu inndælinguna



- Vertu viss um að stimplinum sé þrýst alveg niður þar til tappinn nær botni sprautunnar og búið er að sprauta allri lausninni.
- Lyftu þumlinum hægt upp. Þetta mun gera stimplinum kleyft að fara alla leið upp og nálinni að dragast til baka (rísa) inn í bol sprautunnar.
- Þegar þessu er lokið skaltu losa um klemmdu húðina.
- Þú gætir orðið var/vör við lítinn blóðdropa á stungustaðnum. Þetta er eðlilegt. Þrýstu bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í smá stund ef það er nauðsynlegt.

- **Ekki** setja nálarhettuna aftur á sprautuna.
- **Ekki** nudda stungustaðinn.

## Förgun

### 9. Förgun notaðrar sprautu

- Fargaðu notaðri sprautu og nálarhettu í samræmi við gildandi reglur. Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þess er þörf.
- **Geymdu notaðar sprautur og nálarhettur þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nucala 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu mepolizumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað handa barni í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu sem er í þinni umsjá.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef barnið fær einhverjar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Nucala og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nucala
3. Hvernig nota á Nucala
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nucala
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar, skref fyrir skref

#### 1. Upplýsingar um Nucala og við hverju það er notað

Nucala inniheldur virka efnið **mepolizumab**, *einstofna mótefni*, tegund af próteini sem er hannað til að greina sérstakt merkefni í líkamanum. Það er notað í meðferð við **alvarlegum astma** hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri.

Nokkrir einstaklingar með alvarlegan astma hafa of mikið af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og lungum. Þetta er kallað *rauðkyrningaastmi* - sú tegund af astma sem Nucala er ætlað til meðferðar við.

Nucala getur fækkað astmaköstum ef barnið notar nú þegar lyf svo sem stóra skammta af innöndunarlyfjum en ekki hefur náðst góð stjórn á astmanum með þeim lyfjum. Ef barnið tekur lyf sem kallast *barksterar til inntöku* getur Nucala einnig stuðlað að því að minnka dagskammtinn sem þarf til að stjórna astmanum.

Mepolizumab, virka efnið í Nucala, hindrar prótein sem kallast *interleukín-5*. Með því að hindra virkni þessa próteins takmarkar það framleiðslu rauðkyrninga úr beinmerg og fækkar rauðkyrningum í blóðrás og lungum.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Nucala

**Ekki má nota Nucala:**

- ef barn í þinni umsjá er með **ofnæmi** fyrir mepolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talín upp í kafla 6).

→ **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú heldur að þetta eigi við um barnið.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

### Versnun astma

Sumir fá aukaverkanir er tengjast astma, eða astminn versnar, meðan á meðferð með Nucala stendur.

- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita** ef ekki næst stjórn á astmanum eða ef hann versnar eftir að barnið hefur meðferð með Nucala.

### Ofnæmisviðbrögð og viðbrögð á stungustað

Lyf af þessari tegund (*einstofna mótefni*) geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum þegar þeim er sprautað í líkamann (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef barnið hefur hugsanlega fengið svipuð viðbrögð við einhverri inndælingu eða lyfi:

- **Láttu lækinn vita** áður en þú gefur Nucala.

### Sníkjudýrasýkingar

Nucala getur minnkað mótstöðu gegn sníkjudýrasýkingum. Ef barnið er með sníkjudýrasýkingu skal meðhöndla hana áður en það hefur meðferð með Nucala. Ef barnið býr á svæði þar sem þessar sýkingar eru algengar eða ferðast til slíkra svæða:

- **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú heldur að þetta eigi við um barnið.

### **Börn og unglingar**

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 6 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Nucala**

**Látið lækinn vita** um öll önnur lyf sem barnið er að nota, hefur nýlega notað eða gæti notað.

### **Önnur lyf við astma**

- ✗ **Ekki hætta skyndilega** að gefa barninu lyf sem það notar við astma þegar byrjað er að nota Nucala. Notkun þessara lyfja (einkum þeirra sem kallast *barksterar til inntöku*) verður að hætta smám saman, undir nánu eftirliti læknisins í samræmi við svörun þess við Nucala.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð **skal leita ráða hjá læknum**, áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Nucala berist í brjóstamjólk. **Leitaðu ráða hjá læknum** áður en þú notar Nucala **ef þú ert með barn á brjósti**.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að hugsanlegar aukaverkanir Nucala hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Nucala inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 40 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Nucala**

Nucala er gefið með inndælingu rétt undir húðina.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun ákveða hvort þú getur gefið barninu sem er í þinni umsjá Nucala inndælingu. Ef það er talið viðeigandi, þá mun hann/hún útvega þjálfun sem sýnir þér hvernig nota á Nucala á réttan hátt.

**Ráðlagður skammtur** fyrir börn 6 til 11 ára er 40 mg. Þú munt gefa 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

Leiðbeiningar um notkun áfylltu sprautunnar eru að finna á hinni hlið þessa fylgiseðils.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú heldur að þú hafir gefið of mikið af Nucala með inndælingu, **skaltu hafa samband við lækinn** og fá ráðleggingar.

### **Ef gleymist að nota Nucala**

Þú skalt gefa næsta skammt af Nucala með inndælingu um leið og þú manst eftir því. Ef þú tekur ekki eftir því að skammtur hafi gleymst fyrir en komið er að því að næsta skammt, þá skaltu bara gefa næsta skammt með inndælingu samkvæmt áætlun. Ef þú ert ekki viss um hvað þú átt að gera þá skaltu leita til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

### **Ef hætt er að nota Nucala**

Ekki hætta Nucala inndælingum nema samkvæmt ráðleggingum frá læknum. Ef hlé er gert á meðferð með Nucala eða henni hætt geta astma einkenni og köst komið fram að nýju.

Ef astma einkenni barnsins versna á meðan það fær inndælingar með Nucala:

→ Hringdu í lækinn

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir Nucala eru yfirleitt vægar til miðlungsalvarlegar, en geta stöku sinnum verið alvarlegar.

### **Ofnæmisviðbrögð**

Sumir einstaklingar geta fengið ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislík viðbrögð. Þessi viðbrögð geta verið algeng (geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**). Þau koma yfirleitt fram innan nokkurra mínútna til klukkustunda frá inndælingu, en stundum geta einkenni byrjað að koma fram nokkrum dögum síðar.

Einkenni geta m.a. verið:

- þyngsli fyrir brjósti, hósti, öndunarerfiðleikar
- yfirlið, sundl, svimatilfinning (vegna blóðþrýstingsfalls)
- þroti í augnlokum, andliti, vörum, tungu eða munni
- ofsakláði
- útbrot

→ **Leitið strax lækni aðstoðar** ef grunur leikur á viðbrögðum hjá barninu.

Ef barnið hefur fengið svipuð viðbrögð við einhverjum inndælingum eða lyfjum:

→ **Láttu lækinn vita** áður en barninu er gefið Nucala.

**Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

### **Mjög algengar:**

Geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur

### **Algengar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýking í brjóstholi - einkenni geta verið m.a. hósti og hiti
- þvagfærasýking (blóð í þvagi, tíð og sársaukafull þvaglát, hiti, verkur neðarlega í baki)
- verkur ofarlega í kvið (magaverkur eða óþægindi í efri hluta magans)
- hiti

- exem (rauðir flekkir á húð ásamt kláða)
- viðbrögð á stungustað (verkur, roði, þroti, kláði og sviði í húðinni í námunda við stungustaðinn)
- bakverkur
- liðverkir
- kokbólga (hálssærindi)
- nefstífla

#### **Sjaldgæfar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ristill (herpes zoster)

#### **Mjög sjaldgæfar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (*bráðaofnæmi*)

→ **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing strax vita** ef eitthvert þessara einkenna kemur fram.

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### **5. Hvernig geyma á Nucala**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Nucala eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taka má Nucala áfyllta sprautu úr kæli og geyma í óopnuðum umbúðum í allt að 7 daga við stofuhita (allt að 30°C), ef varið gegn ljósi. Farga skal pakkningunni ef hún er geymd utan kælís í meira en 7 daga.

### **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

#### **Nucala inniheldur**

Virka innihaldsefnið er mepolizumab.

Hver 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg af mepolizumabi.

Önnur innihaldsefni eru súkrósi, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbat 80, tvínatríumedetat, vatn fyrir stungulyf.

#### **Lýsing á útliti Nucala og pakkningastærðir**

Nucala er tær til ópallýsandi og litlaus til fölgul eða fölbrún lausn og kemur í 0,4 ml einnota áfylltri sprautu.

Nucala er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 áfyllta sprautu, eða fjölpakkningu með 3 x 1 áfylltum sprautum.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700

**Polska**

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

es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Leiðbeiningar, skref fyrir skref, um notkun 40 mg áfylltu sprautunnar

Gefa á lyfið einu sinni á fjögurra vikna fresti.

Fylgið þessum leiðbeiningum um hvernig á að nota áfylltu sprautuna. Ef þessum leiðbeiningum er ekki fylgt eftir getur það haft áhrif á rétta virkni áfylltu sprautunnar. Þú átt einnig að fá þjálfun í því hvernig á að nota áfylltu sprautuna.

Nucala áfyllt sprauta er **eingöngu ætluð til notkunar undir húð**.

### Hvernig geyma á Nucala

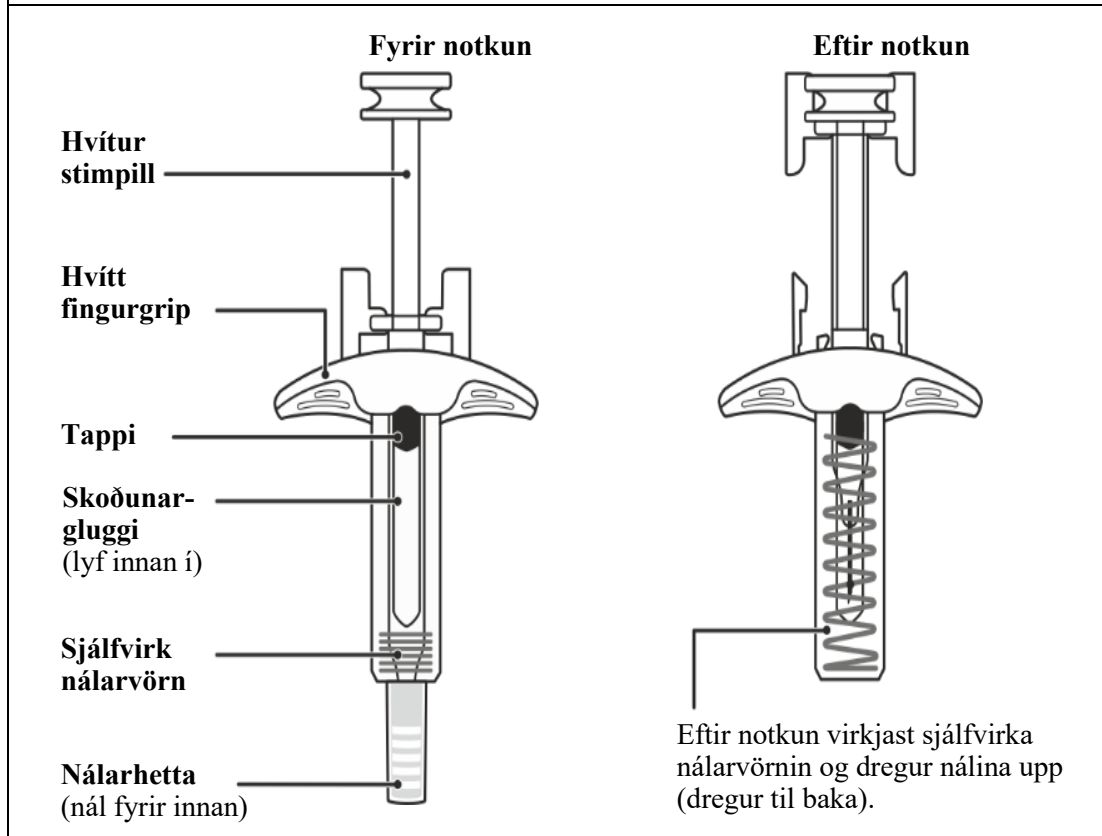
- Geymið í kæli fyrir notkun.
- Má ekki frjósa
- Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.
- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ef það er nauðsynlegt þá má geyma Nucala áfyllta sprautu í óopnuðum umbúðum við stofuhita, allt að 30°C, í allt að 7 daga. Farga skal áfylltu sprautunni á öruggan hátt ef hún hefur verið geymd utan kælis í meira en 7 daga.
- Geymið við lægri hita en 30°C.

### Áður en byrjað er að nota Nucala

Áfylltu sprautuna á eingöngu að nota einu sinni og síðan skal henni fleygt.

- **Ekki** deila Nucala áfylltu sprautunni með öðrum einstaklingi.
- **Ekki** hrista sprautuna.
- **Ekki** nota sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð.
- **Ekki** nota sprautuna ef hún virðist vera skemmd.
- **Ekki** fjarlægja nálarhettuna fyrr en rétt fyrir inndælinguna.

## Þekktu áfylltu sprautuna



## Undirbúningur

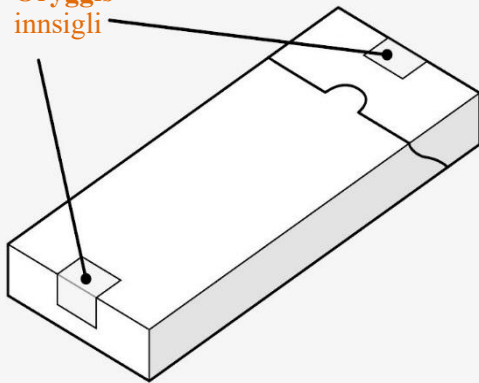
### 2. Taktu til það sem þarf

Finndu þægilegan, vel upplýstan og hreinan flöt. Vertu viss um að þú sért með innan handar:

- Nucala áfyllta sprautu
- Sprittþurrku (fylgir ekki)
- Grisju eða bómullarhnoðra (fylgir ekki)

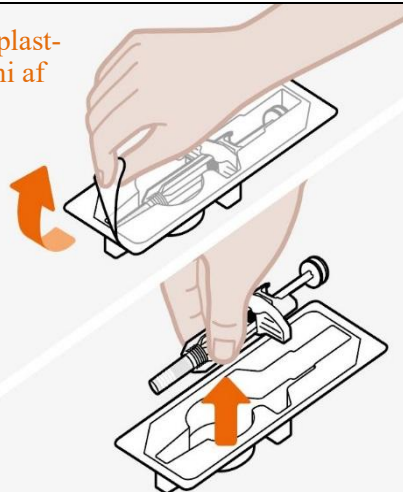
## 2. Taktu til áfylltu sprautuna

Öryggis-  
innsigli



Vertu viss um að öryggis-  
innsiglin hafi ekki verið rofin

Flettu plast-  
filmunni af



Taktu sprautuna úr bakkanum

- Taktu öskjuna úr kælinum. Athugaðu hvort öryggisinnsiglin sé órofin.
- Taktu bakkann úr öskjunni.
- Flettu filmunni af bakkanum.
- Haltu um miðja sprautuna og taktu hana varlega úr bakkanum.
- Settu sprautuna á hreinan, sléttan flöt, við herbergishita, fjarri beinu sólarljósi og þar sem börn ná ekki til.

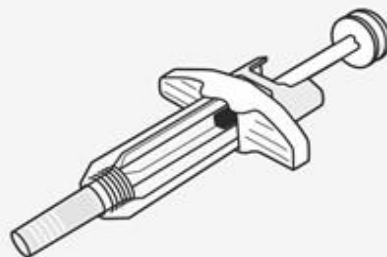
**Ekki** nota sprautuna ef öryggisinnsiglið á öskjunni hefur verið rofið.  
**Ekki** fjarlægja nálarhettuna á þessum tímapunkti.

## 3. Skoðaðu sprautuna og bíddu í 30 mínútur fyrir notkun

Exp: Mánuður-



Bíddu í 30  
mínútur



- Athugaðu fyrningardagsetninguna á merkimiða sprautunnar.
- Horfðu í skoðunargluggann til þess að athuga hvort lausnin sé tær (óskýjuð og laus við agnir) og litlaus til fölgul til fölbrún.
- Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur.

- Bíddu í 30 mínútur (og ekki í meira en 8 klst.) fyrir notkun.

**Ekki** nota ef fyrningardagsetningin er liðin.

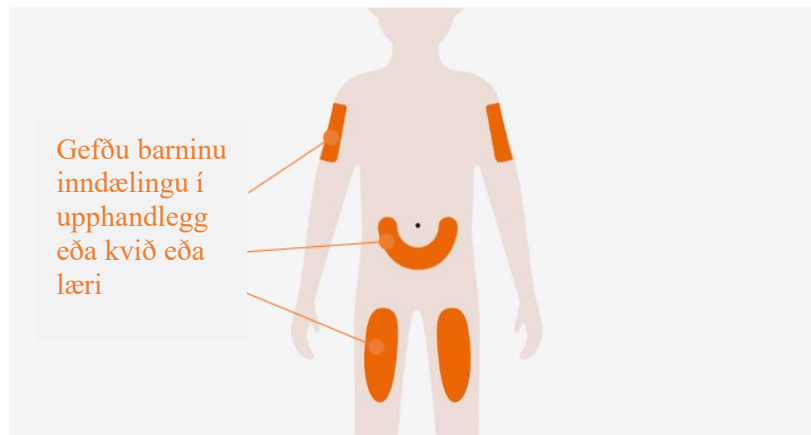
**Ekki** hita sprautuna í örbylgjuofni, heitu vatni eða beinu sólarljósi.

**Ekki** framkvæma inndælingu ef að lausnin virðist vera skýjuð eða upplituð eða ef hún inniheldur agnir.

**Ekki** nota sprautuna ef meira en 8 klukkustundir eru frá því að hún var tekin úr öskjunni.

**Ekki** fjarlægja nálarhettuna í þessu skrefi.

#### 4. Veldu stungustað

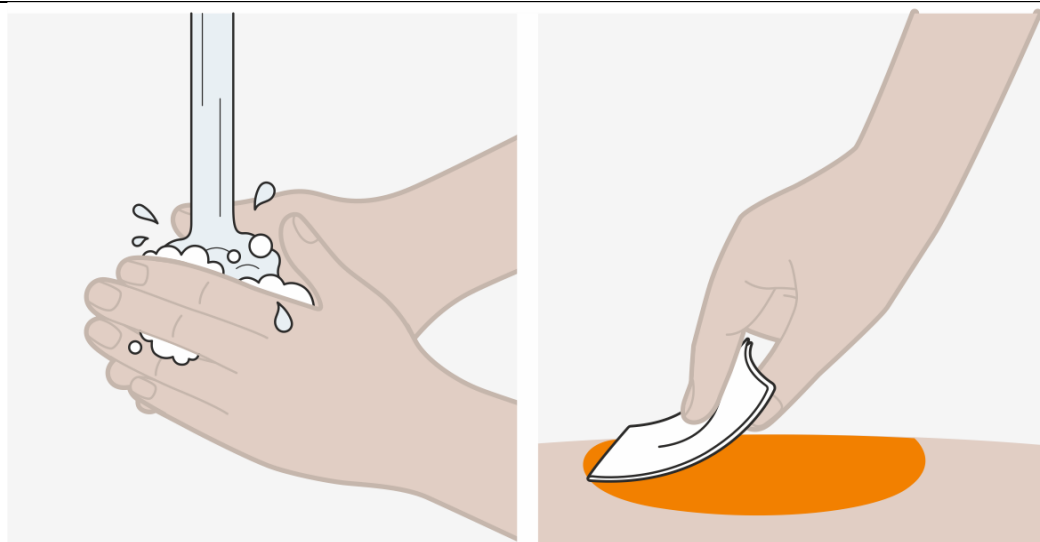


- Þú getur gefið barninu Nucala inndælingu í upphandlegg, kvið eða læri.

**Ekki** sprauta þar sem húðin er marin, aum, rauð eða hörð.

**Ekki** gefa inndælinguna innan 5 cm frá naflanum.

#### 5. Hreinsaðu stungustaðinn



- Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni.
- Hreinsaðu stungustaðinn með því að strjúka yfir húðina með sprittþurrku og leyfðu síðan húðinni að þorna.

**Ekki** snerta stungustaðinn aftur fyrr en inndælingunni er lokið.

### 6. Fjarlægðu nálarhettuna



- Fjarlægðu nálarhettuna af sprautunni með því að toga hana ákveðið beint af, færðu höndina frá nálaarendanum (eins og er sýnt). Þú gætir þurft að toga nokkuð fast í nálarhettuna til þess að ná henni af
- **Ekki** hafa áhyggjur ef þú sérð dropa af vökva á enda nálarinnar. Þetta er eðlilegt.
- Gefðu inndælinguna strax eftir að þú hefur fjarlægt nálarhettuna og **alltaf** innan 5 mínútna.

**Ekki** láta nálina snerta annað yfirborð.

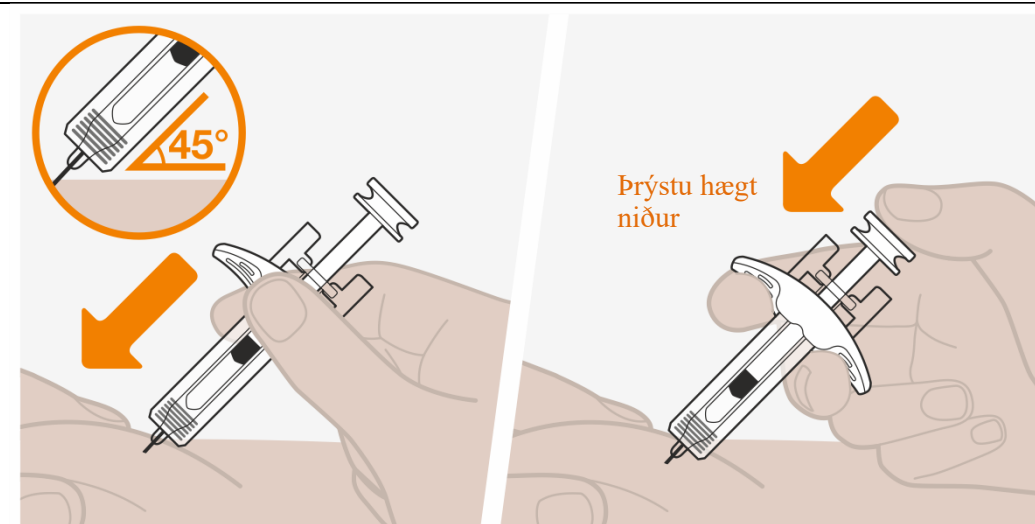
**Ekki** snerta nálina.

**Ekki** snerta stimpilinn á þessum tímapunkti, þar sem þú gætir þrýst út vökva fyrir slysn og valdið því að þú gefir ekki fullan skammt.

**Ekki** fjarlægja loftbólur úr sprautunni.

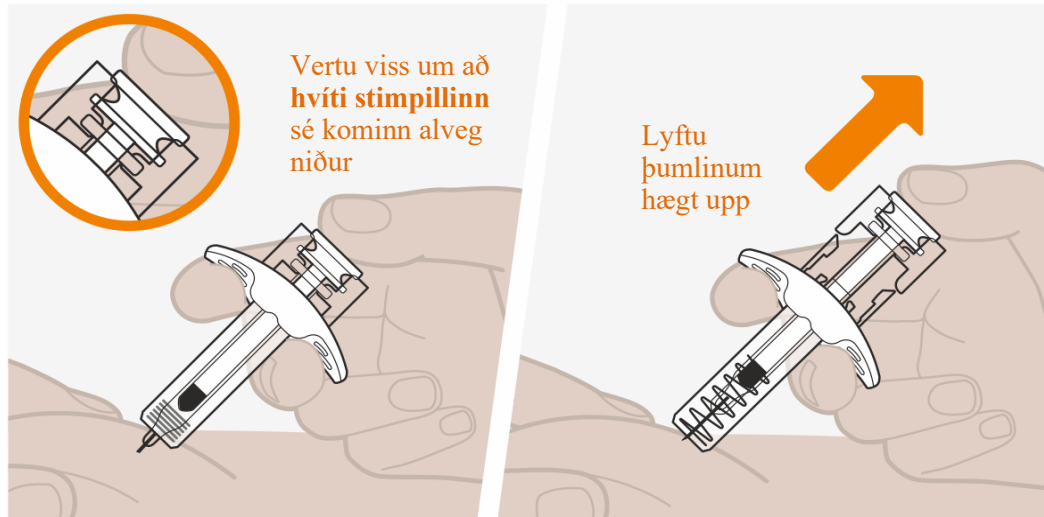
**Ekki** setja nálarhettuna aftur á sprautuna. Það gæti valdið stunguslysi.

### 7. Byrjaðu inndælinguna



- Notaðu lausu höndina til þess að klípa í húðina í kringum stungustaðinn. Haltu húðinni klemmdri í gegnum alla inndælinguna.
- Stingdu allri nálinni í klemmdu húðina undir 45°horni eins og sýnt er.
- Settu þumalinn á stimpilinn og fingurna á hvíta fingurgripið eins og sýnt er.
- Þrýstu hægt niður á stimpilinn til þess að sprauta inn fullum skammti.

## 8. Kláraðu inndælinguna



- Vertu viss um að stimplinum sé þrýst alveg niður þar til tappinn nær botni sprautunnar og búið er að sprauta inn allri lausninni.
- Lyftu þumlinum hægt upp. Þetta mun gera stimplinum kleyft að fara alla leið upp og nálinni að dragast til baka (rísa) inn í bol sprautunnar.
- Þegar þessu er lokið skaltu losa um klemmdu húðina.
- Þú gætir orðið var/vör við lítinn blóðdropa á stungustaðnum. Þetta er eðlilegt. Þrýstu bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í smá stund ef það er nauðsynlegt.
- **Ekki** setja nálarhettuna aftur á sprautuna.
- **Ekki** nudda stungustaðinn.

## Förgun

### 9. Förgun notaðrar sprautu

- Fargaðu notaðri sprautu og nálarhettu í samræmi við gildandi reglur. Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þess er þörf.
- **Geymdu notaðar sprautur og nálarhettur þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nucala 100 mg stungulyfsstofn, lausn mepolizumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Nucala og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nucala
3. Hvernig nota á Nucala
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nucala
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar, skref fyrir skref

#### **1. Upplýsingar um Nucala og við hverju það er notað**

Nucala inniheldur virka efnið **mepolizumab**, *einstofna mótefni*, tegund af próteini sem er hannað til að greina sérstakt markefni í líkamanum. Það er notað í meðferð við **alvarlegum astma** og **ofnæmishnúðageri** hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri. Það er einnig notað til meðferðar á **langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi** og **rauðkyrningagersheilkenni** hjá fullorðnum.

Mepolizumab, virka efnið í Nucala, hindrar prótein sem kallast *interleukín-5*. Með því að hindra virkni þessa próteins takmarkar það framleiðslu rauðkyrninga úr beinmerg og fækkar rauðkyrningum í blóðrás og lungum.

#### **Alvarlegur rauðkyrningaastmi**

Nokkrir einstaklingar með alvarlegan astma hafa of mikið af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og lungum. Þetta er kallað *rauðkyrningaastmi* - sú tegund af astma sem Nucala er ætlað til meðferðar við.

Nucala getur fækkað astmaköstum ef þú eða barnið er þegar að nota lyf svo sem stóra skammta af innöndunarlyfjum, en þau ná ekki góðri stjórn á astmanum.

Ef þú tekur lyf sem kallast *barksterar til inntöku* getur Nucala einnig stuðlað að því að minnka dagskammtinn sem þarf til að stjórna astmanum.

#### **Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi**

Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi er sjúkdómur þar sem of mikið er af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og í vef sem þekur nef og ennis- og kinnholur að innanverðu. Þetta getur valdið einkennum eins og nefstíflu og missi lyktarskyns, og mjúkum hlaupkenndum sepum (kallast nefsepar) sem myndast inni í nefinu.

Nucala dregur úr fjölda rauðkyrninga í blóði og getur dregið úr stærð sepanna, léttir á nefstíflu og stuðlar að því að afstýra skurðaðgerð vegna nefsepa.

Nucala getur einnig stuðlað að því að minnka dagskammt *barkstera til inntöku* sem þarf til að hafa stjórn á einkennum.

### **Ofnæmishnúðager**

Ofnæmishnúðager er sjúkdómur þar sem of mikið er af *rauðkyrningum* (tegund hvítra blóðkorna) í blóði og vefjum, og einnig er um tegund *æðabólgu* að ræða, sem þýðir bólgu í blóðæðum. Algengt er að sjúkdómurinn hafi áhrif á lungu og kinn- og/eða ennisholur en hefur oft áhrif á önnur líffæri eins og húð, hjarta og nýru.

Nucala getur haft stjórn á og seinkað að einkennum ofnæmishnúðagers blossi upp. Lyfið getur einnig stuðlað að því að draga úr dagskammti *barkstera til inntöku* sem þarf til að hafa stjórn á einkennum.

### **Rauðkyrningagersheilkenni**

Rauðkyrningagersheilkenni er sjúkdómur þar sem of mikið er af rauðkyrningum í blóði (tegund hvítra blóðkorna). Þessar frumur geta eyðilagt líffæri, einkum hjarta, lungu, taugar og húð.

Nucala getur dregið úr einkennum og seinkað því að sjúkdómurinn blossi upp. Ef þú tekur *barkstera til inntöku* getur Nucala einnig stuðlað að því að minnka dagskammt barkstera sem þarf til að hafa stjórn á að einkennum rauðkyrningagersheilkennis/og að sjúkdómurinn blossi ekki upp.

## **2. Áður en byrjað er að nota Nucala**

### **Ekki má nota Nucala:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir mepolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

→ **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

### **Versnun astma**

Sumir fá aukaverkanir er tengjast astma, eða astminn versnar, meðan á meðferð með Nucala stendur.

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita** ef ekki næst stjórn á astmanum eða ef hann versnar eftir að þú hefur meðferð með Nucala.

### **Ofnæmisviðbrögð og viðbrögð á stungustað**

Lyf af þessari tegund (*einstofna mótefni*) geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum þegar þeim er sprautað í líkamann (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú hefur hugsanlega fengið svipuð viðbrögð við einhverri inndælingu eða lyfi,

→ **Láttu lækinn vita áður en þér er gefið Nucala.**

### **Sníkjudýrasýkingar**

Nucala getur minnkað mótstöðu gegn sníkjudýrasýkingum. Ef þú ert með sníkjudýrasýkingu skal meðhöndla hana áður en þú hefur meðferð með Nucala. Ef þú býrð á svæði þar sem þessar sýkingar eru algengar eða ferðast til slíkra svæða:

→ **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

## **Börn**

### **Alvarlegur rauðkyrningaastmi og ofnæmishnúðager**

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá **börnum yngri en 6 ára** við meðferð á alvarlegum rauðkyrningaastma eða ofnæmishnúðageri.

## Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi og rauðkyrningagersheilkenni

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá **börnum og unglingum yngri en 18 ára** við meðferð á langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi eða rauðkyrningagersheilkenni.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Nucala**

**Látið lækinn vita** um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Önnur lyf við astma, langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðageri eða rauðkyrningagersheilkenni**

- ✗ **Ekki hætta skyndilega** að taka lyf sem þú notar við astma, langvinnri nef- og skútabólgu með sepageri í nefi, ofnæmishnúðageri eða rauðkyrningagersheilkenni þegar þú byrjar að nota Nucala. Notkun þessara lyfja (einkum þeirra sem kallast *barksterar til inntöku*) verður að hætta smám saman, undir nánu eftirliti læknisins í samræmi við svörun þína við Nucala.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð **skal leita ráða hjá læknum**, áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Nucala berist í brjóstamjólk. **Leitaðu ráða hjá læknum** áður en þú notar Nucala **ef þú ert með barn á brjósti**.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að hugsanlegar aukaverkanir Nucala hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Nucala inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Nucala**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Nucala með inndælingu rétt undir húðina.

### **Alvarlegur rauðkyrningaastmi**

#### Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna og unglinga er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

#### Börn 6 til 11 ára

**Ráðlagður skammtur** er 40 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

### **Langvinn nef- og skútabólga með sepageri í nefi**

#### Fullorðnir

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

### **Ofnæmishnúðager**

#### Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna og unglinga er 300 mg. Þú færð 3 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

### Börn 6 til 11 ára

*Börn sem vega 40 kg eða meira:*

**Ráðlagður skammtur** er 200 mg. Þú færð 2 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

*Börn sem vega minna en 40 kg:*

**Ráðlagður skammtur** er 100 mg. Þú færð 1 inndælingu á fjögurra vikna fresti.

Minnst 5 cm eiga að vera á milli stungustaða.

### Rauðkyrningagersheilkenni

#### Fullorðnir

**Ráðlagður skammtur** fyrir fullorðna er 300 mg. Þú færð 3 inndælingar á fjögurra vikna fresti.

Minnst 5 cm eiga að vera á milli stungustaða.

### **Ef skammtur af Nucala er ekki gefinn**

**Hafðu samband við lækinn eða sjúkrahús eins fljótt og unnt er til að panta nýjan tíma.**

### **Ef hætt er að nota Nucala**

Ekki hætta að fá inndælingar með Nucala nema samkvæmt ráðleggingum frá læknum. Ef hlé er gert á meðferð með Nucala eða henni hætt geta einkenni og köst komið fram að nýju.

Ef einkenni versna á meðan þú færð inndælingar með Nucala.

→ Hringdu í lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir Nucala eru yfirleitt vægar til miðlungsalvarlegar, en geta stöku sinnum verið alvarlegar.

### **Ofnæmisviðbrögð**

Sumir einstaklingar geta fengið ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislík viðbrögð. Þessi viðbrögð geta verið algeng (geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**). Þau koma yfirleitt fram innan nokkurra mínútna til klukkustunda frá inndælingu, en stundum geta einkenni byrjað að koma fram nokkrum dögum síðar.

Einkenni geta m.a. verið:

- þyngsli fyrir brjósti, hósti, öndunarerfiðleikar
- yfirlið, sundl, svimatilfinning (vegna blóðþrýstingsfalls)
- þroti í augnlokum, andliti, vörum, tungu eða munni
- ofsakláði
- útbrot

→ **Leitið strax læknisaðstoðar** ef grunur leikur á viðbrögðum hjá þér (eða barninu).

Ef þú (eða barnið) hefur fengið svipuð viðbrögð við einhverjum inndælingum eða lyfjum,

→ Láttu lækinn vita áður en þér er gefið Nucala.

### **Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

#### **Mjög algengar:**

Geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur

#### **Algengar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýking í brjóstholi - einkenni geta verið m.a. hósti og hiti
- þvagfærasýking (blóð í þvagi, tíð og sársaukafull þvaglát, hiti, verkur neðarlega í baki)
- verkur ofarlega í kvið (magaverkur eða óþægindi í efri hluta magans)
- hiti
- exem (rauðir flekkir á húð ásamt kláða)
- viðbrögð á stungustað (verkur, roði, þroti, kláði og sviði í húðinni í námunda við stungustaðinn)
- bakverkur
- liðverkir
- kokbólga (hálssærindi)
- nefstífla

#### **Sjaldgæfar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ristill (herpes zoster)

#### **Mjög sjaldgæfar:**

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (*bráðafnæmi*)

→ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing strax vita** ef eitthvert þessara einkenna kemur fram.

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### **5. Hvernig geyma á Nucala**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Nucala eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

#### **Nucala inniheldur**

Virka innihaldsefnið er mepolizumab. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af mepolizumabi. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 100 mg af mepolizumabi.

Önnur innihaldsefni eru súkrósi, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat og pólýsorbitat 80.

#### **Lýsing á útliti Nucala og pakkningastærðir**

Nucala er frostþurrkað hvítt duft í glæru litlausu hettuglasi úr gleri með gúmmítappa.

Nucala er í pakkingum sem innihalda 1 hettuglas, eða fjölpakkingu með 3 stökum hettuglösum.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

### 7. Leiðbeiningar, skref fyrir skref, um notkun og meðhöndlun, blöndun og lyfjagjöf

Nucala er frostþurrkað hvítt duft í einnota hettuglasi, eingöngu til inndælingar undir húð. Blöndun skal gerð að viðhafðri smitgát.

Eftir blöndun inniheldur Nucala mepolizumab í styrknum 100 mg/ml. Lausnina til inndælingar má geyma við 2°C til 30°C í að hámarki 8 klst. Eftir 8 klst. skal farga ónotuðu þykknri eða lausn.

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Leiðbeiningar um blöndun fyrir hvert hettuglas

1. **Blandið 1,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf saman við innihald hettuglassins**, helst með því að nota 2 eða 3 ml sprautu og nál að stærð 21 gauge. Bunu sæfða vatnsins skal beina lóðrétt ofan á miðja frostþurrkuðu kökuna. Leyfið hettuglasinu að vera við stofuhita við blöndun og veltið hettuglasinu varlega í 10 sekúndur með hringhreyfingu á 15 sekúndna fresti þar til duftið er uppleyst.

*Athugið: Blönduðu lausnina **má ekki hrista** meðan á ferlinu stendur þar sem það gæti valdið froðumyndun eða útfellingu. Blöndun er venjulega lokið innan við 5 mínútum eftir að sæfða vatninu var bætt út í, en getur tekið lengri tíma.*

2. Ef tæki er notað við blöndun Nucala er hægt að ljúka blöndun með snúningi við 450 hringi á mínútu í að hámarki 10 mínútur. Að öðrum kosti er snúningur við 1.000 hringi á mínútu í að hámarki 5 mínútur ásættanlegur.
3. Eftir blöndun skal skyggna Nucala m.t.t. agna og tærleika fyrir notkun. Lausnin á að vera tær til ópallýsandi og litlaus til fölgul eða fölbrún, laus við sýnilegar agnir. Litlum loftbólum má hins vegar búast við og þær eru ásættanlegar. Ef agnir eru enn til staðar í lausninni eða ef lausnin virðist skýjuð eða mjólkurkennd má ekki nota lausnina.
4. Ef ekki á að nota blönduðu lausnina strax þarf að:
  - Verja hana gegn sólarljósi
  - Geyma hana við lægri hita en 30°C, ekki frosna
  - Farga henni ef hún er ekki notuð innan 8 klst. frá blöndun

#### Leiðbeiningar um lyfjagjöf fyrir 100 mg skammt

1. Við gjöf undir húð skal helst nota 1 ml pólýprópýlensprautu með einnota nál að stærð 21 gauge til 27 gauge x 13 mm.
2. Rétt fyrir lyfjagjöf skal draga upp 1 ml af blönduðu Nucala úr einu hettuglasi. Ekki hrista blönduðu lausnina meðan á þessu stendur þar sem það getur valdið froðumyndun eða útfellingu.
3. Gefið 1 ml (jafngildi 100 mg af mepolizumabi) með inndælingu undir húð á upphandlegg, læri eða kvið.

Ef fleiri en eitt hettuglas þarf til að gefa ávísaðan skammt á að endurtaka skref 1 til 3. Ráðlagt er að hafa minnst 5 cm á milli stungustaða.

#### Leiðbeiningar um lyfjagjöf fyrir 40 mg skammt

1. Við gjöf undir húð skal helst nota 1 ml pólýprópýlensprautu með einnota nál að stærð 21 gauge til 27 gauge x 13 mm.
2. Rétt fyrir lyfjagjöf skal draga upp 0,4 ml af blönduðu Nucala. Ekki hrista blönduðu lausnina meðan á þessu stendur þar sem það getur valdið froðumyndun eða útfellingu. Fargið lausninni sem er eftir.

3. Gefið 0,4 ml (jafngildi 40 mg af mepolizumabi) með inndælingu undir húð á upphandlegg, læri eða kvið.

#### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.