

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 40 mg mepolizumab.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Een heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstig eosinofiel astma

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

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Nucala is geïndiceerd als aanvullende behandeling bij intranasale corticosteroïden voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige CRSwNP voor wie een behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

Nucala is geïndiceerd als aanvullende behandeling voor patiënten van 6 jaar en ouder met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA).

Hypereosinofiel syndroom (HES)

Nucala is geïndiceerd als aanvullende behandeling voor volwassen patiënten met inadequaet gecontroleerd hypereosinofiel syndroom zonder een identificeerbare niet-hematologische secundaire oorzaak (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Ernstig eosinofiel astma

Volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder

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

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar

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

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

CRSwNP

Volwassenen

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

Nucala is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. Andere behandelingen kunnen overwogen worden bij patiënten die na 24 weken niet op de behandeling voor CRSwNP hebben gereageerd. Sommige patiënten die in eerste instantie een gedeeltelijke respons laten zien, kunnen daarna verbeteren met voortgezette behandeling na 24 weken.

EGPA

Volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering mepolizumab is 300 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken.

De dosering van mepolizumab bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud met EGPA werd ondersteund door modelleer- en simulatiegegevens (zie rubriek 5.2).

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar die ≥ 40 kg wegen

De aanbevolen dosering mepolizumab is 200 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken.

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar die < 40 kg wegen

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

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

Bij patiënten die levensbedreigende vormen van EGPA ontwikkelen, dient de noodzaak om de behandeling voort te zetten ook beoordeeld te worden, omdat Nucala bij deze populatie niet onderzocht is.

HES

Volwassenen

De aanbevolen dosering mepolizumab is 300 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken.

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

Bij patiënten die levensbedreigende vormen van HES ontwikkelen, dient de noodzaak om de behandeling voort te zetten ook beoordeeld te worden, omdat Nucala bij deze populatie niet onderzocht is.

Speciale populaties

Oudere patiënten

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

Nier- en leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Ernstig eosinofiel astma

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie en 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit zijn geschikt voor toediening aan deze populatie.

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen en 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit zijn niet geïndiceerd voor toediening aan deze populatie.

Kinderen in de leeftijd tot 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van mepolizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar oud zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

CRSwNP bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 18 jaar oud met CRSwNP zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

EGPA bij kinderen in de leeftijd tot 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van mepolizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar oud zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

HES bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van mepolizumab bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar oud zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen of voorgevulde spuit

De voorgevulde pen of voorgevulde spuit is uitsluitend bestemd voor subcutane injectie.

Nucala kan door de patiënt zelf worden toegediend of worden toegediend door een mantelzorger als zijn/haar beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bepaalt dat dit passend is en de patiënt of mantelzorger getraind is in injectietechnieken.

Voor kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar moet de toediening worden uitgevoerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of een getrainde mantelzorger.

De aanbevolen injectieplaatsen voor zelftoediening zijn de buik of de bovenbeen. Een mantelzorger kan Nucala ook in de bovenarm injecteren.

Voor doses waarvoor meer dan één injectie nodig is, wordt aangeraden dat iedere injectie ten minste 5 cm uit elkaar toegediend wordt.

Uitgebreide instructies voor de subcutane toediening van Nucala in een voorgevulde pen of een voorgevulde spuit, worden gegeven in de instructies voor gebruik in de bijsluiter.

Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit is uitsluitend bestemd voor subcutane injectie.

Nucala moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of een mantelzorger worden toegediend. Het kan worden toegediend door een mantelzorger als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bepaalt dat dit passend is en de mantelzorger getraind is in injectietechnieken.

De aanbevolen injectieplaatsen zijn de bovenarm, de buik of het bovenbeen.

Uitgebreide instructies voor de subcutane toediening van Nucala in een voorgevulde spuit, worden gegeven in de instructies voor gebruik in de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Astma-exacerbaties

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

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

Corticosteroïden

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

Overgevoeligheid en toedieningsgerelateerde reacties

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

Parasitaire infecties

Het is mogelijk dat eosinofielen betrokken zijn bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met reeds aanwezige worminfecties moeten worden behandeld voordat met de therapie gestart wordt. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met mepolizumab en niet reageren op een behandeling tegen wormen, dient het tijdelijk stopzetten van de therapie overwogen te worden.

Orgaanbedreigende of levensbedreigende EGPA

Nucala is niet onderzocht bij patiënten met orgaanbedreigende of levensbedreigende vormen van EGPA (zie rubriek 4.2).

Levensbedreigend HES

Nucala is niet onderzocht bij patiënten met levensbedreigende vormen van HES (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstig eosinofiel astma

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen en adolescente patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (20%), reacties op de injectieplaats (8%) en rugpijn (6%).

CRSwNP

In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met CRSwNP waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (18%) en rugpijn (7%).

EGPA

In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met EGPA waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (32%), reacties op de injectieplaats (15%) en rugpijn (13%). Systemische allergische/overgevoeligheidsreacties werden gemeld door 4% van de EGPA-patiënten.

HES

In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met HES waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (13%), urineweginfectie (9%), reacties op de injectieplaats en pyrexie (beide 7%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen vermeld uit placebogecontroleerde onderzoeken naar ernstig eosinofiel astma van patiënten die subcutaan (SC) 100 mg mepolizumab (n=263) kregen, uit een

gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken bij patiënten met CRSwNP die 100 mg mepolizumab SC (n=206) kregen, uit dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken bij patiënten met EGPA die 300 mg mepolizumab SC (n=68) kregen, uit een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 32 weken bij patiënten met HES die 300 mg mepolizumab SC (n=54) kregen en van spontane postmarketingmeldingen. Veiligheidsgegevens zijn ook beschikbaar van ‘open label’-extensieonderzoeken bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (n=998) die gedurende een mediane periode van 2,8 jaar (bereik 4 weken tot 4,5 jaar) werden behandeld. Het veiligheidsprofiel van mepolizumab bij patiënten met HES (n=102) die meededen aan een ‘open label’-extensieonderzoek van 20 weken was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van patiënten in het placebogecontroleerde hoofdonderzoek.

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

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

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

** Afkomstig uit spontane postmarketing meldingen.

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Systemische reacties, waaronder overgevoelighedsreacties bij CRSwNP

In het placebogecontroleerde onderzoek van 52 weken werden systemische allergische reacties (overgevoelighedsreacties van type I) gemeld bij 2 patiënten ($< 1\%$) in de groep die 100 mg mepolizumab kreeg en bij geen van de patiënten in de placebogroep. Andere systemische reacties werden gemeld door geen van de patiënten die mepolizumab 100 mg kregen en door 1 patiënt ($< 1\%$) in de placebogroep.

Systemische reacties, waaronder overgevoelighedsreacties, bij EGPA

In het placebogecontroleerde onderzoek van 52 weken was het percentage patiënten dat last kreeg van systemische (allergische en niet-allergische) reacties 6% in de groep die 300 mg mepolizumab kreeg en 1% in de placebogroep. Systemische allergische/overgevoelighedsreacties werden gemeld door 4% van de patiënten in de groep die 300 mg mepolizumab kreeg en 1% van de patiënten in de placebogroep. Systemische niet-allergische reacties (angio-oedeem) werden gemeld door 1 patiënt (1%) in de groep die 300 mg mepolizumab kreeg en door geen van de patiënten in de placebogroep.

Systemische reacties, waaronder overgevoelighedsreacties, bij HES

In het placebogecontroleerde onderzoek van 32 weken meldde 1 patiënt (2%) een systemische (andere) reactie in de groep die 300 mg mepolizumab kreeg (multifocale huidreactie) en geen van de patiënten in de placebogroep.

Lokale reacties op de injectieplaats

Ernstig eosinofiel astma

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

CRSwNP

In het placebogecontroleerde onderzoek traden lokale reacties op de injectieplaats (bijv. erytheem, pruritus) op bij 2% van de patiënten die mepolizumab 100 mg kregen vergeleken met < 1% van de patiënten die placebo kregen.

EGPA

In het placebogecontroleerd onderzoek traden lokale reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, zwelling) op bij 15% van de patiënten die mepolizumab 300 mg kregen vergeleken met 13% van de patiënten die placebo kregen.

HES

In het placebogecontroleerde onderzoek traden lokale reacties op de injectieplaats (bijv. branderig gevoel, jeuk) op bij 7% van de patiënten die mepolizumab 300 mg kregen in vergelijking met 4% van de patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Ernstig eosinofiel astma

Zevenendertig adolescenten (leeftijd van 12-17 jaar oud) namen deel aan vier placebogecontroleerde onderzoeken (25 met mepolizumab intraveneus of subcutaan toegediend) met een duur van 24 tot 52 weken. Zesendertig pediatrische patiënten (leeftijd van 6-11 jaar oud) kregen subcutaan mepolizumab gedurende 12 weken in een 'open label'-onderzoek. Na een onderbreking van de behandeling van 8 weken kregen 30 van deze patiënten mepolizumab gedurende nogmaals 52 weken. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Er zijn geen additionele bijwerkingen geïdentificeerd.

HES

Vier adolescenten van 12 tot en met 17 jaar deden mee aan het placebogecontroleerde onderzoek 200622, één adolescent kreeg 300 mg mepolizumab en 3 adolescenten kregen placebo gedurende 32 weken. Alle 4 adolescenten gingen verder met het 20 weken 'open label'-extensieonderzoek 205203 (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Ernstig eosinofiel astma

Bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (volwassenen/adolescenten) waren, na een subcutaan toegediende dosis van 100 mg elke 4 weken gedurende 32 weken, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 290 cellen/ μ l op baseline naar 40 cellen/ μ l in week 32 (n=182); dit is in vergelijking met placebo een verlaging van 84%. Deze mate van verlaging van eosinofielen in het bloed werd behouden bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (n=998) die gedurende een mediane periode van 2,8 jaar (bereik 4 weken tot 4,5 jaar) werden behandeld in 'open label'-extensieonderzoeken. Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma waren, na een subcutaan toegediende dosis van 40 mg (voor een gewicht < 40 kg) elke 4 weken gedurende 52 weken, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 306 cellen/ μ l op baseline (n=16) naar 48 cellen/ μ l in week 52 (n=15) en na een toegediende dosis van 100 mg (voor een gewicht $\geq$ 40 kg) verlaagd van 331 cellen/ μ l op baseline naar 44 cellen/ μ l in week 52 (n=10). Dit is een verlaging van respectievelijk 85% en 87% t.o.v. baseline.

Bij volwassenen, adolescenten en kinderen werd deze mate van verlaging binnen 4 weken na start van de behandeling waargenomen.

CRSwNP

Bij patiënten met CRSwNP waren, na een subcutane dosis van 100 mg mepolizumab die elke 4 weken gedurende 52 weken werd toegediend, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 390 cellen/ μ l op baseline (n=206) naar 60 cellen/ μ l in week 52 (n=126); dit is in vergelijking met placebo een geometrisch gemiddelde verlaging van 83%. Deze mate van verlaging werd binnen 4 weken na de start van de behandeling waargenomen en werd behouden tijdens de hele behandelperiode van 52 weken.

EGPA

Bij patiënten met EGPA waren, na een subcutaan toegediende dosis van 300 mg mepolizumab elke 4 weken gedurende 52 weken, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 177 (n=68) op baseline naar 38 cellen/ μ l (n=64) in week 52. Er was een geometrisch gemiddelde verlaging van 83% in vergelijking met placebo en deze mate van verlaging werd binnen 4 weken na start van de behandeling waargenomen.

HES

Bij patiënten met HES (volwassenen/adolescenten), na een subcutane toediening van 300 mg mepolizumab elke 4 weken gedurende 32 weken, werd binnen 2 weken een verlaging van de eosinofielen in het bloed waargenomen. In week 32 waren de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 1460 (n=54) op baseline naar 70 cellen/ μ l (n=48) en werd een geometrisch gemiddelde verlaging van 92% in vergelijking met placebo waargenomen. Deze mate van verlaging hield nog eens 20 weken aan bij patiënten die in het ‘open label’-extensieonderzoek doorgingen met de behandeling met mepolizumab.

Immunogeniciteit

Ernstig eosinofiel astma, CRSwNP, EGPA en HES

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van therapeutische proteïnen en peptiden kunnen patiënten na behandeling antilichamen tegen mepolizumab ontwikkelen. In de placebogecontroleerde onderzoeken hadden, 15/260 (6%) van de volwassenen en adolescenten met ernstig refractair eosinofiel astma behandeld met een dosis van 100 mg, 6/196 (3%) van de volwassenen met CRSwNP behandeld met een dosis van 100 mg, 1/68 (< 2%) van de volwassenen met EGPA behandeld met een dosis van 300 mg en 1/53 (2%) van de volwassenen en adolescenten met HES behandeld met een dosis van 300 mg mepolizumab subcutaan, detecteerbare antilichamen tegen mepolizumab nadat ze ten minste één dosis mepolizumab hadden gekregen.

Het immunogeniciteitsprofiel van mepolizumab bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (n=998) die gedurende een mediane periode van 2,8 jaar (bereik 4 weken tot 4,5 jaar) of bij HES-patiënten (n=102) die gedurende 20 weken werden behandeld in ‘open label’-extensieonderzoeken, was vergelijkbaar met de waarneming in placebogecontroleerde onderzoeken.

Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma en waarbij ofwel subcutaan 40 mg werd toegediend (voor een gewicht < 40 kg) of subcutaan 100 mg (voor een gewicht $\geq$ 40 kg), hadden 2/35 (6%) van deze kinderen detecteerbare antilichamen tegen mepolizumab nadat ze tijdens de eerste korte fase van het onderzoek ten minste één dosis mepolizumab hadden gekregen. Geen van de kinderen had detecteerbare antilichamen tegen mepolizumab tijdens de langetermijnfase van het onderzoek.

Neutraliserende antistoffen werden in één volwassen patiënt met ernstig refractair eosinofiel astma en bij geen van de patiënten met CRSwNP, EGPA of HES aangetroffen. Bij de meerderheid van de patiënten hadden antilichamen tegen mepolizumab geen waarneembare invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van mepolizumab en er waren geen aanwijzingen voor een correlatie tussen antilichaamtiters en een verandering van de hoeveelheid eosinofielen in het bloed.

Klinische werkzaamheid

Ernstig eosinofiel astma

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

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

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

Dosisbereik-werkzaamheidsonderzoek MEA112997 (DREAM)

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

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

	Intraveneus mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Aantal exacerbaties/jaar	1,24	1,46	1,15	2,40
Verlaging in procenten	48%	39%	52%	
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-waarde	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Exacerbatiereductie-onderzoek MEA115588 (MENSA)

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

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

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

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

Vermindering van het aantal exacerbaties per baseline eosinofielentelling in het bloed

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

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

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

Orale corticosteroïdenreductie-onderzoek MEA115575 (SIRIUS)

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

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

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

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

	ITT populatie	
	Mepolizumab 100 mg (subcutaan) n=69	Placebo n=66
Primaire eindpunt		
Procentuele verlaging van OCS ten opzichte van baseline (week 20-24)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - < 90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - < 75%	9 (13%)	10 (15%)
> 0% - < 50%	7 (10%)	7 (11%)
Geen verlaging van OCS/gebrek aan astmacontrole/staking van behandeling	25 (36%)	37 (56%)
Oddsratio (95%-BI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-waarde	0,008	
Secundaire eindpunten (weken 20-24)		
Verlaging tot 0 mg/dag van de dagelijkse OCS-dosis	10 (14%)	5 (8%)
Oddsratio (95%-BI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-waarde	0,414	
Verlaging tot ≤ 5 mg/dag van de dagelijkse OCS-dosis	37 (54%)	21 (32%)
Oddsratio (95%-BI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-waarde	0,025	
Mediane procentuele verlaging van de dagelijkse OCS-dosis ten opzichte van baseline (95%-BI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Mediaan verschil (95%-BI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-waarde	0,007	

‘Open label’-extensieonderzoeken bij ernstig refractair eosinofiel astma MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) en 201312 (COSMEX)

Het werkzaamheidsprofiel op de lange termijn van mepolizumab bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (n=998) die gedurende een mediane periode van 2,8 jaar (bereik 4 weken tot 4,5 jaar) werden behandeld in ‘open label’-extensieonderzoeken MEA115666, MEA115661 en 201312 kwam over het algemeen overeen met de 3 placebogecontroleerde onderzoeken.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Onderzoek 205687 (SYNAPSE) was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken waarin 407 patiënten van 18 jaar en ouder met CRSwNP werden beoordeeld. Patiënten die meededen met het onderzoek moesten een nasale obstructie VAS (visueel analoge schaal)-symptoomscore hebben van > 5 op een maximale score van 10, een algemene VAS-symptoomscore van > 7 op een maximale score van 10 en een endoscopische bilaterale NP-score van ≥ 5 op een maximale score van 8 (met een minimale score van 2 voor elke neusholte). Patiënten dienden ook een geschiedenis te hebben van ten minste één eerdere operatie voor neuspoliepen in de voorafgaande 10 jaar.

De belangrijkste baselinekenmerken bevatte een totale endoscopische NP-score gemiddelde (SD) van 5,5 (1,29), nasale obstructie VAS-score gemiddelde (SD) van 9,0 (0,83), algemene VAS-symptoomscore gemiddelde (SD) van 9,1 (0,74), verlies van reuk VAS-score gemiddelde (SD) van 9,7 (0,72) en Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) gemiddelde (SD) van 64,1 (18,32). Het geometrische gemiddelde aantal eosinofielen was 390 cellen/ μ l (95%-BI: 360, 420). Daarnaast had 27% van de patiënten een door aspirine verergerde ademhalingsaandoening (AERD) en 48% van de patiënten had tenminste 1 kuur van OCS voor CRSwNP in de afgelopen 12 maanden.

Patiënten kregen een dosis van 100 mg mepolizumab of placebo, subcutaan toegediend eens per 4 weken, naast een onderhoudsbehandeling met intranasale corticosteroïden.

De coprimaire eindpunten waren verandering ten opzichte van baseline in totale endoscopische NP-score in week 52 en verandering ten opzichte van baseline in de gemiddelde nasale obstructie VAS-score tijdens week 49-52. Het belangrijkste secundaire eindpunt was tijd tot eerste NP-operatie tot en met week 52 (een operatie werd gedefinieerd als elke procedure met instrumenten die leidt tot incisie en verwijdering van weefsel [bijv. poliepectomie] in de neusholte). Bij patiënten die mepolizumab kregen, was sprake van significant grotere verbeteringen (afnames) in de totale endoscopische NP-score in week 52 en in de nasale obstructie VAS-score tijdens week 49-52 in vergelijking met placebo en alle secundaire eindpunten waren statistisch significant in het voordeel van mepolizumab (zie tabel 5 en figuur 1).

Tabel 5: Samenvatting van de resultaten voor de primaire en secundaire eindpunten ('intent-to-treat'-populatie)

	Placebo (n=201)	Mepolizumab 100 mg SC (n=206)
Coprimaire eindpunten		
Totale endoscopische score in week 52^a		
Mediane score op baseline (min., max.)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	0,0	-1,0
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-0,73 (-1,11, -0,34)
Verbetering met ≥ 1 punt, n (%)	57 (28)	104 (50)
Verbetering met ≥ 2 punten, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nasale obstructie VAS-score (week 49 tot 52)^a		
Mediane score op baseline (min., max.)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	-0,82	-4,41
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
Verbetering met > 1 punt, n (%)	100 (50)	146 (71)
Verbetering met ≥ 3 punten, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Belangrijkste secundaire eindpunt		
Tijd tot eerste operatie vanwege neuspoliepen		
Deelnemers die een operatie ondergingen	46 (23)	18 (9)
Hazardratio (mepolizumab/placebo) (95%-BI) ^e		0,43 (0,25, 0,76)
p-waarde ^e		0,003
Andere secundaire eindpunten		
Algemene VAS-score (week 49-52)^a		
Mediane score op baseline (min., max.)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	-0,90	-4,48
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
Verbetering met $\geq 2,5$ punt (%) ^f	40	64

SNOT-22-score in week 52^{a, g}		
n	198	205
Mediane score op baseline (min., max.)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	-14,0	-30,0
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)
Verbetering met ≥ 28 punten (%) ^f	32	54
Patiënten die tot en met week 52 systemische corticosteroïden nodig hadden voor neuspoliepen		
Aantal patiënten met ≥ 1 kuur	74 (37)	52 (25)
Oddsratio ten opzichte van placebo (95%-BI) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
p-waarde ^h		0,020
Samengestelde VAS-score – neusklachten (week 49-52)^{a, i}		
Mediane score op baseline (min., max.)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	-0,89	-3,96
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
Verbetering met ≥ 2 punten (%) ^f	40	66
Verlies van reuk VAS-score (week 49-52)^a		
Mediane score op baseline (min., max.)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	0,00	-0,53
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
Verbetering met ≥ 3 punten (%) ^f	19	36

^a Voor patiënten die vóór het bezoek een neusoperatie/sinuplastiek hadden ondergaan, gold hun slechtst waargenomen score vóór de neusoperatie/sinuplastiek. Voor patiënten die zich zonder een neusoperatie/sinuplastiek uit het onderzoek terugtrokken, gold hun slechtst waargenomen score voordat ze zich uit het onderzoek terugtrokken.

^b Op basis van de rangsomtoets van Wilcoxon.

^c Kwantiele regressie met behandelgroep, geografische regio, baselinescore en log(e)-aantal eosinofielen in bloed op baseline als covariabelen.

^d Een verbetering van drie punten in de nasale obstructie VAS is vastgesteld als betekenisvolle verandering per patiënt voor deze beoordeling.

^e Geschat aan de hand van een proportioneel toevalsmodel volgens Cox met behandelgroep, geografische regio, totale endoscopische score op baseline (centraal afgelezen), nasale obstructie VAS-waarde op baseline, log(e)-aantal eosinofielen in bloed op baseline en aantal eerdere operaties (1, 2, > 2 als ranggetal) als covariabelen.

^f Drempel voor verbetering is vastgesteld als een betekenisvolle verandering per patiënt voor deze beoordeling.

^g Verbetering gezien voor alle 6 domeinen van klachten en impact in verband met CRSwNP.

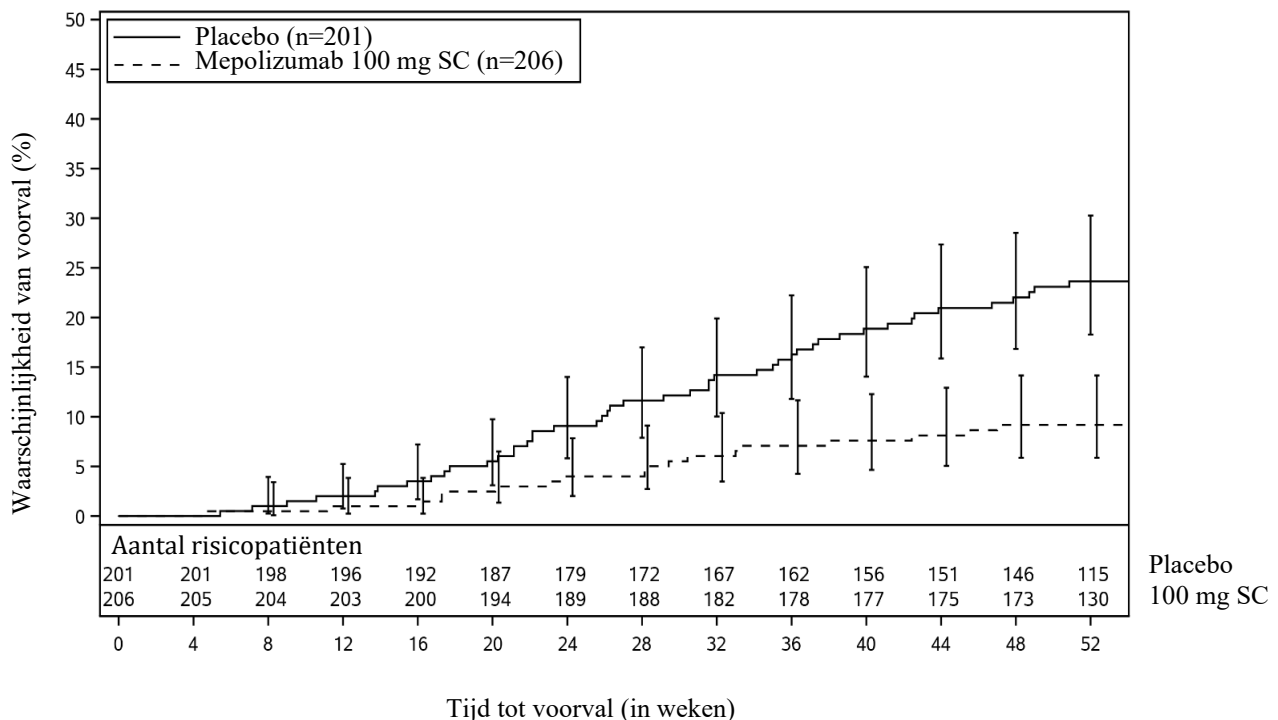
^h Analyse aan de hand van een logistisch regressiemodel met behandelgroep, geografische regio, aantal OCS-kuren voor NP in de afgelopen 12 maanden (0, 1, > 1 als ranggetal), totale endoscopische neuspoliepenscore op baseline (centraal afgelezen), nasale obstructie VAS-score op baseline en log(e)-aantal eosinofielen in bloed op baseline als covariabelen.

ⁱ Samengestelde VAS-score voor nasale obstructie, neusloop, slijm in de keel en reukverlies.

Tijd tot eerste NP-operatie

Tijdens de behandelperiode van 52 weken was het minder waarschijnlijk dat patiënten in de groep met mepolizumab een NP-operatie moesten ondergaan dan patiënten in de placebogroep. De kans op een operatie in de behandelperiode was significant verlaagd met 57% voor patiënten die behandeld werden met mepolizumab in vergelijking met placebo (hazardratio: 0,43; 95%-BI 0,25, 0,76; p=0,003).

Figuur 1: Kaplan-Meiercurve voor tijd tot eerste operatie vanwege neuspoliepen



Een post-hocanalyse van het percentage patiënten die een operatie ondergingen, toonde een verlaging van 61% aan in de kans op een operatie ten opzichte van placebo (OR: 0,39; 95%-BI: 0,21, 0,72; $p=0,003$).

CRSwNP-patiënten met comorbide astma

Bij 289 patiënten (71%) met comorbide astma toonden vooraf gespecificeerde analyses verbeteringen in de coprimeaire eindpunten die overeenkwamen met de verbeteringen gezien in de gehele populatie bij de patiënten die mepolizumab 100 mg kregen in vergelijking met placebo. Daarnaast was er bij deze patiënten in week 52 sprake van een grotere verbetering ten opzichte van baseline in astmacontrole zoals gemeten aan de hand van de *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) voor mepolizumab 100 mg in vergelijking met placebo (mediane verandering [Q1, Q3] van respectievelijk -0,80 [-2,20, 0,00] en 0,00 [-1,10, 0,20]).

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

MEA115921 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken waarin 136 volwassen patiënten met EGPA werden beoordeeld die een geschiedenis hadden van recidiverende of refractaire ziekte en die een stabiele behandeling met orale corticosteroïden (OCS; $\geq 7,5$ tot ≤ 50 mg/dag prednisolon/prednison) kregen, met of zonder stabiele behandeling met immunosuppressiva (met uitzondering van cyclofosfamide). Een andere standaard onderhoudsbehandeling was toegestaan tijdens het onderzoek. Drieënvijftig procent ($n=72$) gebruikte gelijktijdig ook een stabiele behandeling met immunosuppressiva. Patiënten met orgaanbedreigende of levensbedreigende EGPA werden uitgesloten van deelname aan onderzoek MEA115921.

Patiënten kregen een dosis van 300 mg mepolizumab of placebo, subcutaan toegediend eens per 4 weken naast hun onderhoudsbehandeling met prednisolon/prednison met of zonder immunosuppressiva. De OCS-dosis werd afgebouwd naar goeddunken van de onderzoeker.

Remissie

De coprimeaire eindpunten waren de totale opgetelde remissieduur, gedefinieerd als een *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) = 0 plus een dosis prednisolon/prednison van ≤ 4 mg/dag, en het percentage patiënten in remissie na zowel 36 en 48 weken behandeling. BVAS = 0 staat voor geen actieve vasculitis.

In vergelijking met placebo behaalden patiënten die 300 mg mepolizumab kregen een significant langere opgetelde tijd in remissie. Daarnaast bereikte, in vergelijking met placebo, een significant groter percentage patiënten dat 300 mg mepolizumab kreeg remissie in zowel Week 36 als Week 48 (tabel 6).

Voor beide coprimaire eindpunten was, in vergelijking met placebo, sprake van een waargenomen gunstig effect na behandeling met mepolizumab 300 mg onafhankelijk van of patiënten een behandeling met immunosuppressiva kregen naast corticosteroiden als onderhoudsbehandeling.

Aan de hand van de definitie van remissie voor het secundaire eindpunt van BVAS = 0 plus prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/dag behaalden patiënten die 300 mg mepolizumab kregen ook een significant langere opgetelde tijd in remissie ($p < 0,001$) en een hoger percentage patiënten was in remissie zowel in Week 36 als Week 48 ($p < 0,001$), in vergelijking met placebo.

Tabel 6: Analyses van coprimaire eindpunten

	Aantal (%) patiënten	
	Placebo n=68	Mepolizumab 300 mg n=68
Opgetelde remissieduur in een periode van 52 weken		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 tot < 12 weken	8 (12)	8 (12)
12 tot < 24 weken	3 (4)	9 (13)
24 tot < 36 weken	0	10 (15)
≥ 36 weken	2 (3)	9 (13)
Oddsratio (mepolizumab/placebo)		5,91
95%-BI	---	2,68, 13,03
p-waarde	---	<0,001
Patiënten in remissie na 36 en 48 weken	2 (3)	22 (32)
Oddsratio (mepolizumab/placebo)		16,74
95%-BI	---	3,61, 77,56
p-waarde	---	<0,001

Een oddsratio > 1 wijst op een voordeel van mepolizumab. Remissie: BVAS = 0 en OCS-dosis ≤ 4 mg/dag.

Terugval

In vergelijking met placebo was de tijd tot eerste terugval significant langer voor patiënten die mepolizumab 300 mg kregen ($p < 0,001$). Daarnaast hadden patiënten die mepolizumab kregen een verlaging van 50% in jaarlijks terugvalpercentage in vergelijking met placebo: respectievelijk 1,14 vs. 2,27.

Verlaging van orale corticosteroiden

Patiënten behandeld met mepolizumab gebruikten dagelijks gemiddeld significant minder OCS tijdens Weken 48-52 in vergelijking met patiënten die placebo kregen. Tijdens Weken 48 tot 52 bereikten 59% en 44% van de patiënten die met mepolizumab behandeld werden een gemiddelde dagelijkse dosis OCS van respectievelijk $\leq 7,5$ mg en ≤ 4 mg in vergelijking met 33% en 7% in de placebogroep. 18% van de patiënten in de groep met mepolizumab kon OCS volledig afbouwen in vergelijking met 3% in de placebogroep.

Asthma Control Questionnaire – 6 (ACQ-6)

Patiënten die met mepolizumab werden behandeld, hadden significante verbeteringen in de gemiddelde ACQ-6-score tijdens Weken 49-52 in vergelijking met patiënten die placebo kregen.

Hypereosinofiel syndroom (HES)

Onderzoek 200622 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 32 weken waarin 108 patiënten van ≥ 12 jaar met HES werden beoordeeld. Patiënten kregen 300 mg mepolizumab of placebo, subcutaan toegediend eens per 4 weken, terwijl ze hun HES-behandeling bleven gebruiken. In onderzoek 200622 bestond de HES-behandeling onder andere maar niet uitsluitend uit OCS, immunosuppressieve, cytotoxische therapie of andere symptomatische therapieën voor HES, zoals omeprazol.

Patiënten die aan het onderzoek meededen, hadden ten minste twee HES-opvlammingen in de voorgaande 12 maanden meegemaakt en hadden tijdens screening een aantal eosinofielen in het bloed van ≥ 1000 cellen/ μ l. Patiënten die FIP1L1-PDGFR α -kinasepositief waren, werden uitgesloten van het onderzoek.

Het primaire eindpunt van onderzoek 200622 was het deel van de patiënten dat een HES-opvlamming kreeg tijdens de behandelperiode van 32 weken. Een HES-opvlamming werd gedefinieerd als een verslechtering van de klinische klachten en symptomen van HES die leidden tot de noodzaak OCS te verhogen of de cytotoxische of immunosuppressieve HES-therapie te verhogen/toe te voegen of tot het krijgen van geblindeerde werkzame OCS vanwege een toegenomen aantal eosinofielen in het bloed (op ≥ 2 momenten). De primaire analyse vergeleek patiënten in de mepolizumab- en placebogroep die een HES-opvlamming kregen of die zich terugtrokken uit het onderzoek. Tijdens de behandelperiode van 32 weken had 50% minder patiënten een HES-opvlamming of trokken zich terug uit het onderzoek wanneer ze werden behandeld met 300 mg mepolizumab in vergelijking met placebo; respectievelijk 28% versus 56% (OR 0,28, 95%-BI: 0,12, 0,64) (zie tabel 7).

Secundaire eindpunten waren tijd tot eerste HES-opvlamming, deel van de patiënten dat een HES-opvlamming kreeg tijdens week 20 tot en met week 32, aantal HES-opvlammingen en verandering in de ernst van vermoeidheid ten opzichte van baseline. Alle secundaire eindpunten waren statistisch significant en ondersteunden het primaire eindpunt (zie figuur 2 en tabel 8).

Tabel 7: Resultaten van het primaire eindpunt/analyse in de ‘intent-to-treat’-populatie (onderzoek 200622)

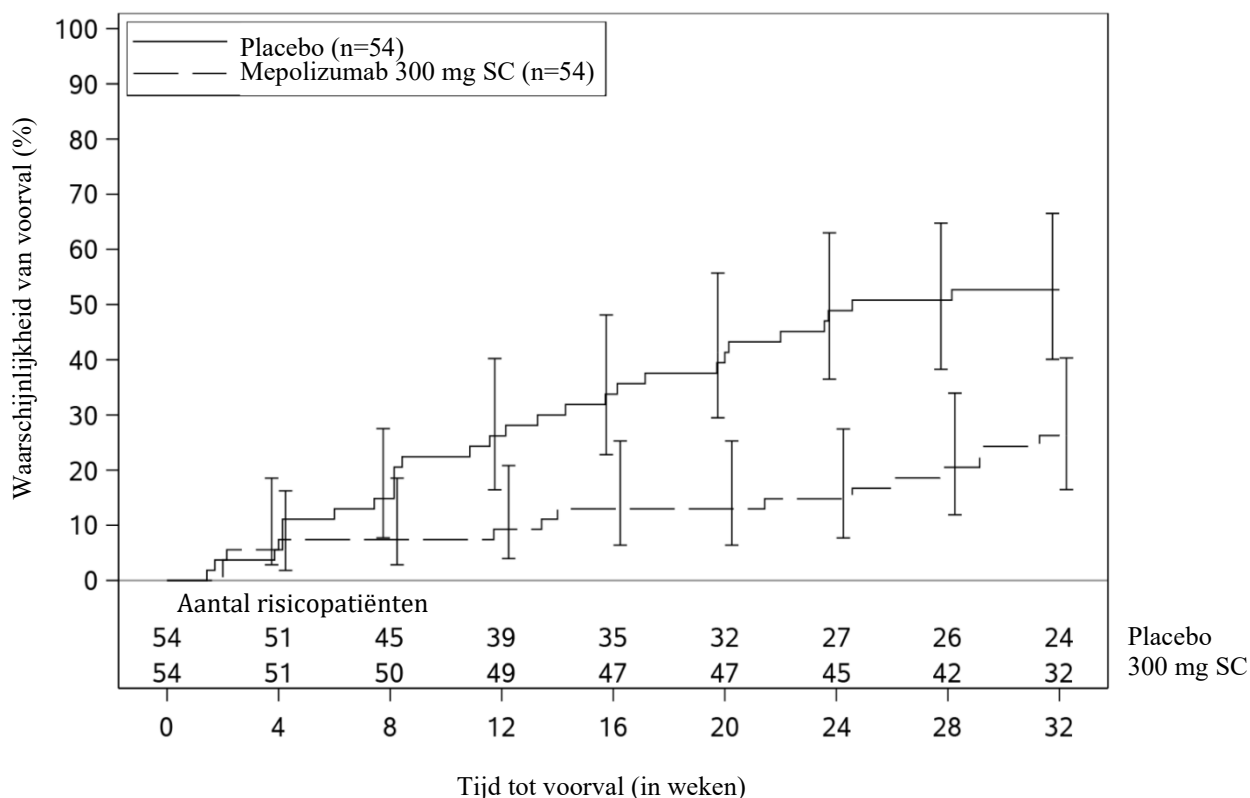
	Mepolizumab 300 mg n=54	Placebo n=54
Deel van de patiënten dat een HES-opvlamming kreeg		
Patiënten met ≥ 1 HES-opvlamming of die zich terugtrokken uit het onderzoek (%)	15 (28)	30 (56)
Patiënten met ≥ 1 HES-opvlamming (%)	14 (26)	28 (52)
Patiënten zonder HES-opvlamming die zich terugtrokken (%)	1 (2)	2 (4)
Oddsratio (95%-BI)	0,28 (0,12, 0,64)	
p-waarde CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel toets

Tijd tot eerste opvlamming

Patiënten die 300 mg mepolizumab kregen, hadden een significante toename in de tijd tot eerste HES-opvlamming in vergelijking met placebo. Het risico op een eerste HES-opvlamming in de gehele behandelperiode was 66% lager voor patiënten die behandeld werden met mepolizumab in vergelijking met placebo (hazardratio: 0,34; 95%-BI 0,18, 0,67; $p=0,002$).

Figuur 2: Kaplan-Meiercurve voor tijd tot eerste HES-opvlamming



Tabel 8: Resultaten van andere secundaire eindpunten in de ‘intent-to-treat’-populatie (onderzoek 200622)

	Mepolizumab 300 mg n=54	Placebo n=54
HES-opvlammingen tijdens week 20 en tot en met week 32		
Patiënten met ≥ 1 HES-opvlamming of die zich terugtrokken uit het onderzoek (%)	9 (17)	19 (35)
Oddsratio (95%-BI)	0,33 (0,13, 0,85)	
p-waarde CMH	0,02	
Aantal HES-opvlammingen		
Geschatte gemiddelde aantal/jaar	0,50	1,46
Ratio van het aantal (95%-BI) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Rangsomtoets van Wilcoxon, p- waarde	0,002	
Verandering in ernst van vermoeidheid ten opzichte van baseline op basis van item 3 van de <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) (ergste niveau van vermoeidheid in de afgelopen 24 uur) in week 32 ^b		
Mediane verandering in item 3 van de BFI	-0,66	0,32
Vergelijking (mepolizumab vs. placebo) rangsomtoets van Wilcoxon, p-waarde	0,036	

^a ratio van het aantal < 1 wijst op een voordeel van mepolizumab.

^b patiënten van wie gegevens ontbraken, werden opgenomen met de slechtst waargenomen waarde.
Schaalverdeling voor item 3 van de BFI: 0 = geen vermoeidheid tot 10 = ergst denkbare vermoeidheid

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel toets

‘Open label’-extensie (OLE)

Onderzoek 205203 was een ‘open label’-extensie van 20 weken van onderzoek 200622. De HES-therapie mocht vanaf week 4 aangepast worden volgens de lokale zorgstandaard terwijl de behandeling met 300 mg mepolizumab voortgezet werd. In dit onderzoek hield het effect van de behandeling met mepolizumab op de verlaging van HES-opvlammingen, die werden gemeld tijdens onderzoek 200622, aan voor patiënten die doorgingen met de mepolizumab behandeling in onderzoek 205203, waarbij 94% (47/50) van de patiënten geen opvlamming had.

Van de 72 patiënten die OCS nodig hadden in week 0 tot 4 van de OLE, bereikte 28% van de patiënten een gemiddelde dagelijkse verlaging van de OCS-dosis van $\geq 50\%$ tijdens Weken 16 tot 20.

Pediatrische patiënten

Ernstig refractair eosinofiel astma

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

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud.

HES

Vier adolescenten (12 tot en met 17 jaar oud) deden mee aan onderzoek 200622; gedurende 32 weken kreeg één adolescent mepolizumab 300 mg en kregen 3 adolescenten placebo. De adolescent die in onderzoek 200622 van 32 weken werd behandeld met mepolizumab had geen HES-opvlamming. Alle 4 adolescenten die onderzoek 200622 voltooiden, gingen verder met het ‘open label’-extensieonderzoek 205203 waarin één van de 4 adolescenten één HES-opvlamming had.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane dosering bij patiënten met astma en CRSwNP liet mepolizumab een bij benadering dosisproportionele farmacokinetiek zien over een doseringsbereik van 12,5 mg tot 250 mg. Subcutane toediening van 300 mg mepolizumab leidde tot ongeveer drie keer de systemische blootstelling van 100 mg mepolizumab. Na toediening van een enkelvoudige subcutane dosis van 100 mg aan gezonde proefpersonen was de systemische blootstelling aan mepolizumab vergelijkbaar bij de verschillende formuleringen.

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze toediening aan patiënten met astma varieerde de gemiddelde systemische klaring (CL) van 1,9 tot 3,3 ml/dag/kg, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 20 dagen. Na subcutane toediening van mepolizumab varieerde de gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 16 tot 22 dagen. In de farmacokinetische populatie-analyse was de geschatte systemische klaring van mepolizumab 3,1 ml/dag/kg.

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Ernstig eosinofiel astma en HES

Er zijn weinig farmacokinetiekgegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie (59 patiënten met eosinofiele oesofagitis, 55 patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma en 1 patiënt met HES). De farmacokinetiek van intraveneus mepolizumab werd beoordeeld door farmacokinetische populatie-analyse tijdens een onderzoek met pediatrische patiënten van 2-17 jaar met eosinofiele oesofagitis. De pediatrische farmacokinetiek was grotendeels voorspelbaar op basis van volwassenen, met in achtneming van het lichaamsgewicht. De farmacokinetiek van mepolizumab bij adolescente patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma of HES die deelnamen aan de fase 3-onderzoeken kwam overeen met die van volwassenen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische farmacokinetiek na subcutane toediening bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma is onderzocht in een open label, niet vergelijkend onderzoek met een duur van 12 weken. De pediatrische farmacokinetiek was grotendeels consistent met die bij volwassenen en

adolescenten na correctie voor lichaamsgewicht en biologische beschikbaarheid. De absolute subcutane biologische beschikbaarheid lijkt compleet te zijn; in vergelijking hiermee werd bij volwassenen en adolescenten 76% waargenomen. Blootstelling na subcutane toediening van ofwel 40 mg (voor een gewicht < 40 kg) of 100 mg (voor een gewicht ≥ 40 kg) bedroeg 1,32 en 1,97 maal de waarde die is waargenomen bij volwassenen bij een dosering van 100 mg.

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

EGPA

De farmacokinetiek van mepolizumab bij kinderen (van 6 tot en met 17 jaar oud) met EGPA werd voorspeld via modellering en simulatie, op basis van de farmacokinetiek in andere eosinofiele ziektes en verwacht wordt dat deze overeenkomen met die gezien is bij kinderen met ernstig eosinofiel astma. De aanbevolen dosering bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met een lichaamsgewichtsbereik van 15-70 kg voorspelt dat de blootstelling gemiddeld binnen 26% zal blijven van dat bij volwassenen bij 300 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

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

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

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat
Citroenzuurmonohydraat
Polysorbaat 80
Dinatriumedetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Waar nodig kunnen de voorgevulde pen en voorgevulde spuit(en) uit de koelkast worden gehaald en in de ongeopende verpakking gedurende maximaal 7 dagen op kamertemperatuur (bij maximaal 30°C) bewaard worden, indien beschermd tegen licht. Gooi de verpakking weg als deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast is gehouden.

De voorgevulde pen of voorgevulde spuit(en) moet binnen 8 uur worden toegediend zodra de verpakking is geopend. Gooi de verpakking weg als het niet binnen 8 uur is toegediend.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1 ml oplossing in een type-1 glazen spuit met een vaste naald (roestvrij staal) in een voorgevulde pen.

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde pen

Multiverpakking met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen

Multiverpakking met 9 (9 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een type-1 glazen spuit met een vaste naald (roestvrij staal) en passieve veiligheidsnaaldbeschermer.

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde spuit

Multiverpakking met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

Multiverpakking met 9 (9 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

0,4 ml oplossing in een type-1 glazen spuit van 1 ml met een vaste naald (roestvrij staal) en passieve veiligheidsnaaldbeschermer.

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde spuit

Multiverpakking met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorafgaand aan de toediening moet de oplossing visueel geïnspecteerd worden. De vloeistof dient helder tot opaalachtig te zijn en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin. Als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat, dan moet de oplossing niet worden gebruikt.

Wanneer de voorgevulde pen of de voorgevulde spuit(en) uit de koelkast wordt gehaald, laat de pen of de spuit(en) dan minstens 30 minuten op kamertemperatuur komen, voordat u Nucala injecteert.

Uitgebreide instructies voor de subcutane toediening van Nucala in een voorgevulde pen of een voorgevulde spuit(en) staan in het laatste gedeelte van de bijsluiter vermeld.

Weggooiën

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

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

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

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

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/15/1043/003 1 voorgevulde pen

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) voorgevulde pennen (multiverpakking)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) voorgevulde pennen (multiverpakking)

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/15/1043/005 1 voorgevulde spuit

EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) voorgevulde spuiten (multiverpakking)

EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) voorgevulde spuiten (multiverpakking)

Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/15/1043/009 1 voorgevulde spuit

EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) voorgevulde spuiten (multiverpakking)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 december 2015

Datum van laatste verlenging: 10 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie

Gelyofiliseerd wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstig eosinofiel astma

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

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Nucala is geïndiceerd als aanvullende behandeling bij intranasale corticosteroïden voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige CRSwNP voor wie een behandeling met systemische corticosteroïden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

Nucala is geïndiceerd als aanvullende behandeling voor patiënten van 6 jaar en ouder met recidiverende of refractaire eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA).

Hypereosinofiel syndroom (HES)

Nucala is geïndiceerd als aanvullende behandeling voor volwassen patiënten met inadequaet gecontroleerd hypereosinofiel syndroom zonder een identificeerbare niet-hematologische secundaire oorzaak (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Ernstig eosinofiel astma

Volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder

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

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar

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

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

CRSwNP

Volwassenen

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

Nucala is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. Andere behandelingen kunnen overwogen worden bij patiënten die na 24 weken niet op de behandeling voor CRSwNP hebben gereageerd. Sommige patiënten die in eerste instantie een gedeeltelijke respons laten zien, kunnen daarna verbeteren met voortgezette behandeling na 24 weken.

EGPA

Volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering mepolizumab is 300 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken.

De dosering van mepolizumab bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud met EGPA werd ondersteund door modelleer- en simulatiegegevens (zie rubriek 5.2).

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar die ≥ 40 kg wegen

De aanbevolen dosering mepolizumab is 200 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken.

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar die < 40 kg wegen

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

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

Bij patiënten die levensbedreigende vormen van EGPA ontwikkelen, dient de noodzaak om de behandeling voort te zetten ook beoordeeld te worden, omdat Nucala bij deze populatie niet onderzocht is.

HES

Volwassenen

De aanbevolen dosering mepolizumab is 300 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken.

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

Bij patiënten die levensbedreigende vormen van HES ontwikkelen, dient de noodzaak om de behandeling voort te zetten ook beoordeeld te worden, omdat Nucala bij deze populatie niet onderzocht is.

Speciale populaties

Oudere patiënten

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

Nier- en leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Ernstig eosinofiel astma

Kinderen in de leeftijd tot 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van mepolizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar oud zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar

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

CRSwNP bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 18 jaar oud met CRSwNP zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

EGPA bij kinderen in de leeftijd tot 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van mepolizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar oud zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

HES bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van mepolizumab bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar oud zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

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

Voor doses waarvoor meer dan één injectie nodig is, wordt aangeraden dat iedere injectie ten minste 5 cm uit elkaar toegediend wordt.

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Astma-exacerbaties

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

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

Corticosteroiden

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

Overgevoeligheid en toedieningsgerelateerde reacties

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

Parasitaire infecties

Het is mogelijk dat eosinofielen betrokken zijn bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met reeds aanwezige worminfecties moeten worden behandeld voordat met de therapie gestart wordt. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met mepolizumab en niet reageren op een behandeling tegen wormen, dient het tijdelijk stopzetten van de therapie overwogen te worden.

Orgaanbedreigende of levensbedreigende EGPA

Nucala is niet onderzocht bij patiënten met orgaanbedreigende of levensbedreigende vormen van EGPA (zie rubriek 4.2).

Levensbedreigend HES

Nucala is niet onderzocht bij patiënten met levensbedreigende vormen van HES (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstig eosinofiel astma

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen en adolescente patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (20%), reacties op de injectieplaats (8%) en rugpijn (6%).

CRSwNP

In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met CRSwNP waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (18%) en rugpijn (7%).

EGPA

In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met EGPA waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (32%), reacties op de injectieplaats (15%) en rugpijn (13%). Systemische allergische/overgevoeligheidsreacties werden gemeld door 4% van de EGPA-patiënten.

HES

In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met HES waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling hoofdpijn (13%), urineweginfectie (9%), reacties op de injectieplaats en pyrexie (beide 7%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen vermeld uit placebogecontroleerde onderzoeken naar ernstig eosinofiel astma van patiënten die subcutaan (SC) 100 mg mepolizumab (n=263) kregen, uit een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken bij patiënten met CRSwNP die 100 mg mepolizumab SC (n=206) kregen, uit dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken bij patiënten met EGPA die 300 mg mepolizumab SC (n=68) kregen, uit een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 32 weken bij patiënten met HES die 300 mg mepolizumab SC (n=54) kregen en van spontane postmarketingmeldingen. Veiligheidsgegevens zijn ook beschikbaar van ‘open label’-extensieonderzoeken bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (n=998) die gedurende een mediane periode van 2,8 jaar (bereik 4 weken tot 4,5 jaar) werden behandeld. Het veiligheidsprofiel van mepolizumab bij patiënten met HES (n=102) die meededen aan een ‘open label’-extensieonderzoek van 20 weken was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van patiënten in het placebogecontroleerde hoofdonderzoek.

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

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

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

**Afkomstig uit spontane postmarketing meldingen.

*** De meest voorkomende symptomen die samenhangen met meldingen van systemische niet-allergische toedieningsgerelateerde reacties door patiënten in de onderzoeken naar ernstig eosinofiel astma waren uitslag, overmatig blozen en myalgie; deze symptomen werden zelden gemeld en bij < 1% van de patiënten die 100 mg mepolizumab subcutaan toegediend kregen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Systemische reacties, waaronder overgevoelighedsreacties, bij CRSwNP

In het placebogecontroleerde onderzoek van 52 weken werden systemische allergische reacties (overgevoelighedsreacties van type I) gemeld bij 2 patiënten (< 1%) in de groep die 100 mg mepolizumab kreeg en bij geen van de patiënten in de placebogroep. Andere systemische reacties werden gemeld door geen van de patiënten die mepolizumab 100 mg kregen en door 1 patiënt (< 1%) in de placebogroep.

Systemische reacties, waaronder overgevoelighedsreacties, bij EGPA

In het placebogecontroleerde onderzoek van 52 weken was het percentage patiënten dat last kreeg van systemische (allergische en niet-allergische) reacties 6% in de groep die 300 mg mepolizumab kreeg en 1% in de placebogroep. Systemische allergische/overgevoelighedsreacties werden gemeld door 4% van de patiënten in de groep die 300 mg mepolizumab kreeg en 1% van de patiënten in de placebogroep. Systemische niet-allergische reacties (angio-oedeem) werden gemeld door 1 patiënt (1%) in de groep die 300 mg mepolizumab kreeg en door geen van de patiënten in de placebogroep.

Systemische reacties, waaronder overgevoelighedsreacties, bij HES

In het placebogecontroleerde onderzoek van 32 weken meldde 1 patiënt (2%) een systemische (andere) reactie in de groep die 300 mg mepolizumab kreeg (multifocale huidreactie) en geen van de patiënten in de placebogroep.

Lokale reacties op de injectieplaats

Ernstig eosinofiel astma

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

CRSwNP

In het placebogecontroleerde onderzoek traden lokale reacties op de injectieplaats (bijv. erytheem, pruritus) op bij 2% van de patiënten die mepolizumab 100 mg kregen vergeleken met < 1% van de patiënten die placebo kregen.

EGPA

In het placebogecontroleerd onderzoek traden lokale reacties op de injectieplaats (bijv. pijn, erytheem, zwelling) op bij 15% van de patiënten die mepolizumab 300 mg kregen vergeleken met 13% van de patiënten die placebo kregen.

HES

In het placebogecontroleerde onderzoek traden lokale reacties op de injectieplaats (bijv. branderig gevoel, jeuk) op bij 7% van de patiënten die mepolizumab 300 mg kregen in vergelijking met 4% van de patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Ernstig eosinofiel astma

Zevenendertig adolescenten (leeftijd van 12-17 jaar oud) namen deel aan vier placebogecontroleerde onderzoeken (25 met mepolizumab intraveneus of subcutaan toegediend) met een duur van 24 tot 52 weken. Zesendertig pediatrische patiënten (leeftijd van 6-11 jaar oud) kregen subcutaan mepolizumab gedurende 12 weken in een 'open label'-onderzoek. Na een onderbreking van de behandeling van 8 weken, kregen 30 van deze patiënten mepolizumab gedurende nogmaals 52 weken. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Er zijn geen additionele bijwerkingen geïdentificeerd.

HES

Vier adolescenten van 12 tot en met 17 jaar deden mee aan het placebogecontroleerde onderzoek 200622, één adolescent kreeg 300 mg mepolizumab en 3 adolescenten kregen placebo gedurende 32 weken. Alle 4 adolescenten gingen verder met het 20 weken 'open label'-extensieonderzoek 205203 (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Ernstig eosinofiel astma

Bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (volwassenen/adolescenten) waren, na een subcutaan toegediende dosis van 100 mg elke 4 weken gedurende 32 weken, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 290 cellen/ μ l op baseline naar 40 cellen/ μ l in week 32 (n=182); dit is in vergelijking met placebo een verlaging van 84%.

Deze mate van verlaging van eosinofielen in het bloed werd behouden bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (n=998) die gedurende een mediane periode van 2,8 jaar (bereik 4 weken tot 4,5 jaar) werden behandeld in 'open label'-extensieonderzoeken.

Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma waren, na een subcutaan toegediende dosis van 40 mg (voor een gewicht < 40 kg) elke 4 weken gedurende 52 weken, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 306 cellen/ μ l op baseline (n=16) naar 48 cellen/ μ l in week 52 (n=15) en na een toegediende dosis van 100 mg (voor een gewicht $\geq$ 40 kg) verlaagd van 331 cellen/ μ l op baseline naar 44 cellen/ μ l in week 52 (n=10). Dit is een verlaging van respectievelijk 85% en 87% t.o.v. baseline. Bij volwassenen, adolescenten en kinderen werd deze mate van verlaging binnen 4 weken na start van de behandeling waargenomen.

CRSwNP

Bij patiënten met CRSwNP waren, na een subcutane dosis van 100 mg mepolizumab elke 4 weken gedurende 52 weken werd toegediend, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 390 cellen/ μ l op baseline (n=206) naar 60 cellen/ μ l in week 52 (n=126); dit is in vergelijking met placebo een geometrisch gemiddelde verlaging van 83%. Deze mate van verlaging werd binnen 4 weken na de start van de behandeling waargenomen en werd behouden tijdens de hele behandelperiode van 52 weken.

EGPA

Bij patiënten met EGPA waren, na een subcutaan toegediende dosis van 300 mg mepolizumab elke 4 weken gedurende 52 weken, de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 177 (n=68) op baseline naar 38 cellen/ μ l (n=64) in week 52. Er was een geometrisch gemiddelde verlaging van 83% in vergelijking met placebo en deze mate van verlaging werd binnen 4 weken na start van de behandeling waargenomen.

HES

Bij patiënten met HES (volwassenen/adolescenten), na een subcutane toediening van 300 mg mepolizumab elke 4 weken gedurende 32 weken, werd binnen 2 weken een verlaging van de eosinofielen in het bloed waargenomen. In week 32 waren de eosinofielen in het bloed verlaagd van een geometrisch gemiddeld aantal van 1460 (n=54) op baseline naar 70 cellen/ μ l (n=48) en werd een geometrisch gemiddelde verlaging van 92% in vergelijking met placebo waargenomen. Deze mate van verlaging hield nog eens 20 weken aan bij patiënten die in het ‘open label’-extensieonderzoek doorgingen met de behandeling met mepolizumab.

Immunogeniciteit

Ernstig eosinofiel astma, CRSwNP, EGPA en HES

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van therapeutische proteïnen en peptiden kunnen patiënten na behandeling antilichamen tegen mepolizumab ontwikkelen. In de placebogecontroleerde onderzoeken hadden 15/260 (6%) van de volwassenen en adolescenten met ernstig refractair eosinofiel astma behandeld met een dosis van 100 mg, 6/196 (3%) van de volwassenen met CRSwNP behandeld met een dosis van 100 mg, 1/68 (< 2%) van de volwassenen met EGPA behandeld met een dosis van 300 mg en 1/53 (2%) van de volwassenen en adolescenten met HES behandeld met een dosis van 300 mg mepolizumab subcutaan, detecteerbare antilichamen tegen mepolizumab nadat ze ten minste één dosis mepolizumab hadden gekregen.

Het immunogeniciteitsprofiel van mepolizumab bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (n=998) die gedurende een mediane periode van 2,8 jaar (bereik 4 weken tot 4,5 jaar) of bij HES-patiënten (n=102) die gedurende 20 weken werden behandeld in ‘open label’-extensieonderzoeken, was vergelijkbaar met de waarneming in placebogecontroleerde onderzoeken.

Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma en waarbij ofwel subcutaan 40 mg werd toegediend (voor een gewicht < 40 kg) of subcutaan 100 mg (voor een gewicht $\geq$ 40 kg), hadden 2/35 (6%) van deze kinderen detecteerbare antilichamen tegen mepolizumab nadat ze tijdens de eerste korte fase van het onderzoek ten minste één dosis mepolizumab hadden gekregen. Geen van de kinderen had detecteerbare antilichamen tegen mepolizumab tijdens de langetermijnfase van het onderzoek.

Neutraliserende antistoffen werden in één volwassen proefpersoon met ernstig refractair eosinofiel astma en bij geen van de patiënten met CRSwNP, EGPA of HES aangetroffen. Bij de meerderheid van de patiënten hadden antilichamen tegen mepolizumab geen waarneembare invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van mepolizumab en er waren geen aanwijzingen voor een correlatie tussen antilichaamtiters en een verandering van de hoeveelheid eosinofielen in het bloed.

Klinische werkzaamheid

Ernstig eosinofiel astma

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

(LABA), leukotriënenreceptorantagonisten, langwerkende muscarine-antagonisten (LAMA), theofylline en orale corticosteroïden (OCS's).

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

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

Dosisbereik-werkzaamheidsonderzoek MEA112997 (DREAM)

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

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

	Intraveneus mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Aantal exacerbaties/jaar	1,24	1,46	1,15	2,40
Verlaging in procenten	48%	39%	52%	
Ratio van het aantal (95%-BI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-waarde	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Exacerbatiereductie-onderzoek MEA115588 (MENSA)

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

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

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

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

Vermindering van het aantal exacerbaties per baseline eosinofiëntelling in het bloed

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

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

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

Orale corticosteroïdenreductie-onderzoek MEA115575 (SIRIUS)

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

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

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

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

	ITT populatie	
	Mepolizumab 100 mg (subcutaan) n=69	Placebo n=66
Primaire eindpunt		
Procentuele verlaging van OCS ten opzichte van baseline (week 20-24)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - < 90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - < 75%	9 (13%)	10 (15%)
> 0% - < 50%	7 (10%)	7 (11%)
Geen verlaging van OCS/gebrek aan astmacontrole/staking van behandeling	25 (36%)	37 (56%)
Oddsratio (95%-BI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-waarde	0,008	
Secundaire eindpunten (weken 20-24)		
Verlaging tot 0 mg/dag van de dagelijkse OCS-dosis	10 (14%)	5 (8%)
Oddsratio (95%-BI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-waarde	0,414	
Verlaging tot ≤ 5 mg/dag van de dagelijkse OCS-dosis	37 (54%)	21 (32%)
Oddsratio (95%-BI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-waarde	0,025	
Mediane procentuele verlaging van de dagelijkse OCS-dosis ten opzichte van baseline (95%-BI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Mediaan verschil (95%-BI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-waarde	0,007	

‘Open label’-extensieonderzoeken bij ernstig refractair eosinofiel astma MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) en 201312 (COSMEX)

Het werkzaamheidsprofiel op de lange termijn van mepolizumab bij patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma (n=998) die gedurende een mediane periode van 2,8 jaar (bereik 4 weken tot 4,5 jaar) werden behandeld in ‘open label’-extensieonderzoeken MEA115666, MEA115661 en 201312 kwam over het algemeen overeen met de 3 placebogecontroleerde onderzoeken.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Onderzoek 205687 (SYNAPSE) was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken waarin 407 patiënten van 18 jaar en ouder met CRSwNP werden beoordeeld. Patiënten die meededen met het onderzoek moesten een nasale obstructie VAS (visueel analoge schaal)-symptoomscore hebben van > 5 op een maximale score van 10, een algemene VAS-symptoomscore van > 7 op een maximale score van 10 en een endoscopische bilaterale NP-score van ≥ 5 op een maximale score van 8 (met een minimale score van 2 voor elke neusholte). Patiënten dienden ook een geschiedenis te hebben van ten minste één eerdere operatie voor neuspoliepen in de voorafgaande 10 jaar.

De belangrijkste baselinekenmerken bevatte een totale endoscopische NP-score gemiddelde (SD) van 5,5 (1,29), nasale obstructie VAS-score gemiddelde (SD) van 9,0 (0,83), algemene VAS-symptoomscore gemiddelde (SD) van 9,1 (0,74), verlies van reuk VAS-score gemiddelde (SD) van 9,7 (0,72) en Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) gemiddelde (SD) van 64,1 (18,32). Het geometrische gemiddelde aantal eosinofielen was 390 cellen/ μ l (95%-BI: 360, 420). Daarnaast had 27% van de patiënten een door aspirine verergerde ademhalingsaandoening (AERD) en 48% van de patiënten had tenminste 1 kuur van OCS voor CRSwNP in de afgelopen 12 maanden.

Patiënten kregen een dosis van 100 mg mepolizumab of placebo, subcutaan toegediend eens per 4 weken, naast een onderhoudsbehandeling met intranasale corticosteroïden.

De coprimaire eindpunten waren verandering ten opzichte van baseline in totale endoscopische NP-score in week 52 en verandering ten opzichte van baseline in de gemiddelde nasale obstructie VAS-score tijdens week 49-52. Het belangrijkste secundaire eindpunt was tijd tot eerste NP-operatie tot en met week 52 (een operatie werd gedefinieerd als elke procedure met instrumenten die leidt tot incisie en verwijdering van weefsel [bijv. poliepectomie] in de neusholte). Bij patiënten die mepolizumab kregen, was sprake van significant grotere verbeteringen (afnames) in de totale endoscopische NP-score in week 52 en in de nasale obstructie VAS-score tijdens week 49-52 in vergelijking met placebo en alle secundaire eindpunten waren statistisch significant in het voordeel van mepolizumab (zie tabel 5 en figuur 1).

Tabel 5: Samenvatting van de resultaten voor de primaire en secundaire eindpunten ('intent-to-treat'-populatie)

	Placebo (n=201)	Mepolizumab 100 mg SC (n=206)
Coprimaire eindpunten		
Totale endoscopische score in week 52 ^a		
Mediane score op baseline (min., max.)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	0,0	-1,0
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-0,73 (-1,11, -0,34)
Verbetering met ≥ 1 punt, n (%)	57 (28)	104 (50)
Verbetering met ≥ 2 punten, n (%)	26 (13)	74 (36)
Nasale obstructie VAS-score (week 49 tot 52) ^a		
Mediane score op baseline (min., max.)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	-0,82	-4,41
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
Verbetering met > 1 punt, n (%)	100 (50)	146 (71)
Verbetering met ≥ 3 punten, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Belangrijkste secundaire eindpunt		
Tijd tot eerste operatie vanwege neuspoliepen		
Deelnemers die een operatie ondergingen	46 (23)	18 (9)
Hazardratio (mepolizumab/placebo) (95%-BI) ^c		0,43 (0,25, 0,76)
p-waarde ^c		0,003
Andere secundaire eindpunten		
Algemene VAS-score (week 49-52) ^a		
Mediane score op baseline (min., max.)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	-0,90	-4,48
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
Verbetering met $\geq 2,5$ punt (%) ^f	40	64

SNOT-22-score in week 52 ^{a, g}		
n	198	205
Mediane score op baseline (min., max.)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	-14,0	-30,0
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)
Verbetering met ≥ 28 punten (%) ^f	32	54
Patiënten die tot en met week 52 systemische corticosteroïden nodig hadden voor neuspoliepen		
Aantal patiënten met ≥ 1 kuur	74 (37)	52 (25)
Oddsratio ten opzichte van placebo (95%-BI) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
p-waarde ^h		0,020
Samengestelde VAS-score – neusklachten (week 49-52) ^{a, i}		
Mediane score op baseline (min., max.)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	-0,89	-3,96
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
Verbetering met ≥ 2 punten (%) ^f	40	66
Verlies van reuk VAS-score (week 49-52) ^a		
Mediane score op baseline (min., max.)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Mediane verandering ten opzichte van baseline	0,00	-0,53
p-waarde ^b		<0,001
Vershil in medianen (95%-BI) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
Verbetering met ≥ 3 punten (%) ^f	19	36

^a Voor patiënten die vóór het bezoek een neusoperatie/sinuplastiek hadden ondergaan, gold hun slechtst waargenomen score vóór de neusoperatie/sinuplastiek. Voor patiënten die zich zonder een neusoperatie/sinuplastiek uit het onderzoek terugtrokken, gold hun slechtst waargenomen score voordat ze zich uit het onderzoek terugtrokken.

^b Op basis van de rangsomtoets van Wilcoxon.

^c Kwantiele regressie met behandelgroep, geografische regio, baselinescore en log(e)-aantal eosinofielen in bloed op baseline als covariabelen.

^d Een verbetering van drie punten in de nasale obstructie VAS is vastgesteld als betekenisvolle verandering per patiënt voor deze beoordeling.

^e Geschat aan de hand van een proportioneel toevalsmodel volgens Cox met behandelgroep, geografische regio, totale endoscopische score op baseline (centraal afgelezen), nasale obstructie VAS-waarde op baseline, log(e)-aantal eosinofielen in bloed op baseline en aantal eerdere operaties (1, 2, > 2 als ranggetal) als covariabelen.

^f Drempel voor verbetering is vastgesteld als een betekenisvolle verandering per patiënt voor deze beoordeling.

^g Verbetering gezien voor alle 6 domeinen van klachten en impact in verband met CRSwNP.

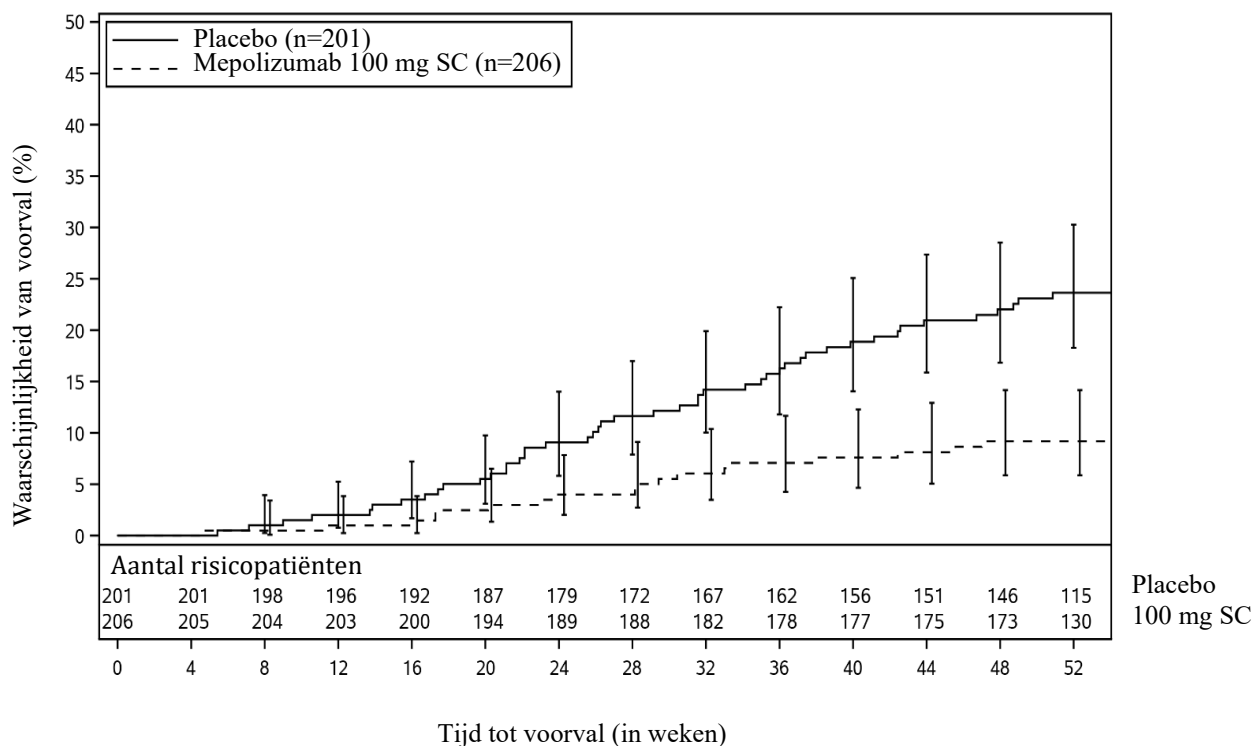
^h Analyse aan de hand van een logistisch regressiemodel met behandelgroep, geografische regio, aantal OCS-kuren voor NP in de afgelopen 12 maanden (0, 1, > 1 als ranggetal), totale endoscopische neuspoliepenscore op baseline (centraal afgelezen), nasale obstructie VAS-score op baseline en log(e)-aantal eosinofielen in bloed op baseline als covariabelen.

ⁱ Samengestelde VAS-score voor nasale obstructie, neusloop, slijm in de keel en reukverlies.

Tijd tot eerste NP-operatie

Tijdens de behandelperiode van 52 weken was het minder waarschijnlijk dat patiënten in de groep met mepolizumab een NP-operatie moesten ondergaan dan patiënten in de placebogroep. De kans op een operatie in de behandelperiode was significant verlaagd met 57% voor patiënten die behandeld werden met mepolizumab in vergelijking met placebo (hazardratio: 0,43; 95%-BI 0,25, 0,76; p=0,003).

Figuur 1: Kaplan-Meiercurve voor tijd tot eerste operatie vanwege neuspoliepen



Een post-hocanalyse van het percentage patiënten die een operatie ondergingen, toonde een verlaging van 61% aan in de kans op een operatie ten opzichte van placebo (OR: 0,39; 95%-BI: 0,21, 0,72; $p=0,003$).

CRSwNP-patiënten met comorbide astma

Bij 289 patiënten (71%) met comorbide astma toonden vooraf gespecificeerde analyses verbeteringen in de coprimaire eindpunten die overeenkwamen met de verbeteringen gezien in de gehele populatie bij de patiënten die mepolizumab 100 mg kregen in vergelijking met placebo. Daarnaast was er bij deze patiënten in week 52 sprake van een grotere verbetering ten opzichte van baseline in astmacontrole zoals gemeten aan de hand van de *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) voor mepolizumab 100 mg in vergelijking met placebo (mediane verandering [Q1, Q3] van respectievelijk -0,80 [-2,20, 0,00] en 0,00 [-1,10, 0,20]).

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

MEA115921 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken waarin 136 volwassen patiënten met EGPA werden beoordeeld die een geschiedenis hadden van recidiverende of refractaire ziekte en die een stabiele behandeling met orale corticosteroïden (OCS; $\geq 7,5$ tot ≤ 50 mg/dag prednisolon/prednison) kregen, met of zonder stabiele behandeling met immunosuppressiva (met uitzondering van cyclofosfamide). Een andere standaard onderhoudsbehandeling was toegestaan tijdens het onderzoek. Drieënvijftig procent ($n=72$) gebruikte gelijktijdig ook een stabiele behandeling met immunosuppressiva. Patiënten met orgaanbedreigende of levensbedreigende EGPA werden uitgesloten van deelname aan onderzoek MEA115921.

Patiënten kregen een dosis van 300 mg mepolizumab of placebo, subcutaan toegediend eens per 4 weken naast hun onderhoudsbehandeling met prednisolon/prednison met of zonder immunosuppressiva. De OCS-dosis werd afgebouwd naar goeddunken van de onderzoeker.

Remissie

De coprimaire eindpunten waren de totale opgetelde remissieduur, gedefinieerd als een *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) = 0 plus een dosis prednisolon/prednison van ≤ 4 mg/dag, en het

percentage patiënten in remissie na zowel 36 en 48 weken behandeling. BVAS = 0 staat voor geen actieve vasculitis.

In vergelijking met placebo behaalden patiënten die 300 mg mepolizumab kregen een significant langere opgetelde tijd in remissie. Daarnaast bereikte, in vergelijking met placebo, een significant groter percentage patiënten dat 300 mg mepolizumab kreeg remissie in zowel Week 36 als Week 48 (tabel 6).

Voor beide coprimaire eindpunten was, in vergelijking met placebo, sprake van een waargenomen gunstig effect na behandeling met mepolizumab 300 mg onafhankelijk van of patiënten een behandeling met immunosuppressiva kregen naast corticosteroïden als onderhoudsbehandeling.

Aan de hand van de definitie van remissie voor het secundaire eindpunt van BVAS = 0 plus prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/dag behaalden patiënten die 300 mg mepolizumab kregen ook een significant langere opgetelde tijd in remissie ($p < 0,001$) en een hoger percentage patiënten was in remissie zowel in Week 36 als Week 48 ($p < 0,001$), in vergelijking met placebo.

Tabel 6: Analyses van coprimaire eindpunten

	Aantal (%) patiënten	
	Placebo n=68	Mepolizumab 300 mg n=68
Opgetelde remissieduur in een periode van 52 weken		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 tot < 12 weken	8 (12)	8 (12)
12 tot < 24 weken	3 (4)	9 (13)
24 tot < 36 weken	0	10 (15)
≥ 36 weken	2 (3)	9 (13)
Oddsratio (mepolizumab/placebo)		5,91
95%-BI	---	2,68, 13,03
p-waarde	---	<0,001
Patiënten in remissie na 36 en 48 weken	2 (3)	22 (32)
Oddsratio (mepolizumab/placebo)		16,74
95%-BI	---	3,61, 77,56
p-waarde	---	<0,001

Een oddsratio > 1 wijst op een voordeel van mepolizumab. Remissie: BVAS = 0 en OCS-dosis ≤ 4 mg/dag.

Terugval

In vergelijking met placebo was de tijd tot eerste terugval significant langer voor patiënten die mepolizumab 300 mg kregen ($p < 0,001$). Daarnaast hadden patiënten die mepolizumab kregen een verlaging van 50% in jaarlijks terugvalpercentage in vergelijking met placebo: respectievelijk 1,14 vs. 2,27.

Verlaging van orale corticosteroïden

Patiënten behandeld met mepolizumab gebruikten dagelijks gemiddeld significant minder OCS tijdens Weken 48-52 in vergelijking met patiënten die placebo kregen. Tijdens Weken 48 tot 52 bereikten 59% en 44% van de patiënten die met mepolizumab behandeld werden een gemiddelde dagelijkse dosis OCS van respectievelijk $\leq 7,5$ mg en ≤ 4 mg in vergelijking met 33% en 7% in de placebogroep. 18% van de patiënten in de groep met mepolizumab kon OCS volledig afbouwen in vergelijking met 3% in de placebogroep.

Asthma Control Questionnaire – 6 (ACQ-6)

Patiënten die met mepolizumab werden behandeld, hadden significante verbeteringen in de gemiddelde ACQ-6-score tijdens Weken 49-52 in vergelijking met patiënten die placebo kregen.

Hypereosinofiel syndroom (HES)

Onderzoek 200622 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 32 weken waarin 108 patiënten van ≥ 12 jaar met HES werden beoordeeld. Patiënten kregen 300 mg mepolizumab of placebo, subcutaan toegediend eens per 4 weken, terwijl ze hun HES-behandeling bleven gebruiken. In onderzoek 200622 bestond de HES-behandeling onder andere maar niet uitsluitend uit OCS, immunosuppressieve, cytotoxische therapie of andere symptomatische therapieën voor HES, zoals omeprazol.

Patiënten die aan het onderzoek meededen, hadden ten minste twee HES-opvlammingen in de voorgaande 12 maanden meegemaakt en hadden tijdens screening een aantal eosinofielen in het bloed van ≥ 1000 cellen/ μ l. Patiënten die FIP1L1-PDGFR α -kinasepositief waren, werden uitgesloten van het onderzoek.

Het primaire eindpunt van onderzoek 200622 was het deel van de patiënten dat een HES-opvlamming kreeg tijdens de behandelperiode van 32 weken. Een HES-opvlamming werd gedefinieerd als een verslechtering van de klinische klachten en symptomen van HES die leidden tot de noodzaak OCS te verhogen of de cytotoxische of immunosuppressieve HES-therapie te verhogen/toe te voegen of tot het krijgen van geblindeerde werkzame OCS vanwege een toegenomen aantal eosinofielen in het bloed (op ≥ 2 momenten). De primaire analyse vergeleek patiënten in de mepolizumab- en placebogroep die een HES-opvlamming kregen of die zich terugtrokken uit het onderzoek. Tijdens de behandelperiode van 32 weken had 50% minder patiënten een HES-opvlamming of trokken zich terug uit het onderzoek wanneer ze werden behandeld met 300 mg mepolizumab in vergelijking met placebo; respectievelijk 28% versus 56% (OR 0,28, 95%-BI: 0,12, 0,64) (zie tabel 7).

Secundaire eindpunten waren tijd tot eerste HES-opvlamming, deel van de patiënten dat een HES-opvlamming kreeg tijdens week 20 tot en met week 32, aantal HES-opvlammingen en verandering in de ernst van vermoeidheid ten opzichte van baseline. Alle secundaire eindpunten waren statistisch significant en ondersteunden het primaire eindpunt (zie figuur 2 en tabel 8).

Tabel 7: Resultaten van het primaire eindpunt/analyse in de ‘intent-to-treat’-populatie (onderzoek 200622)

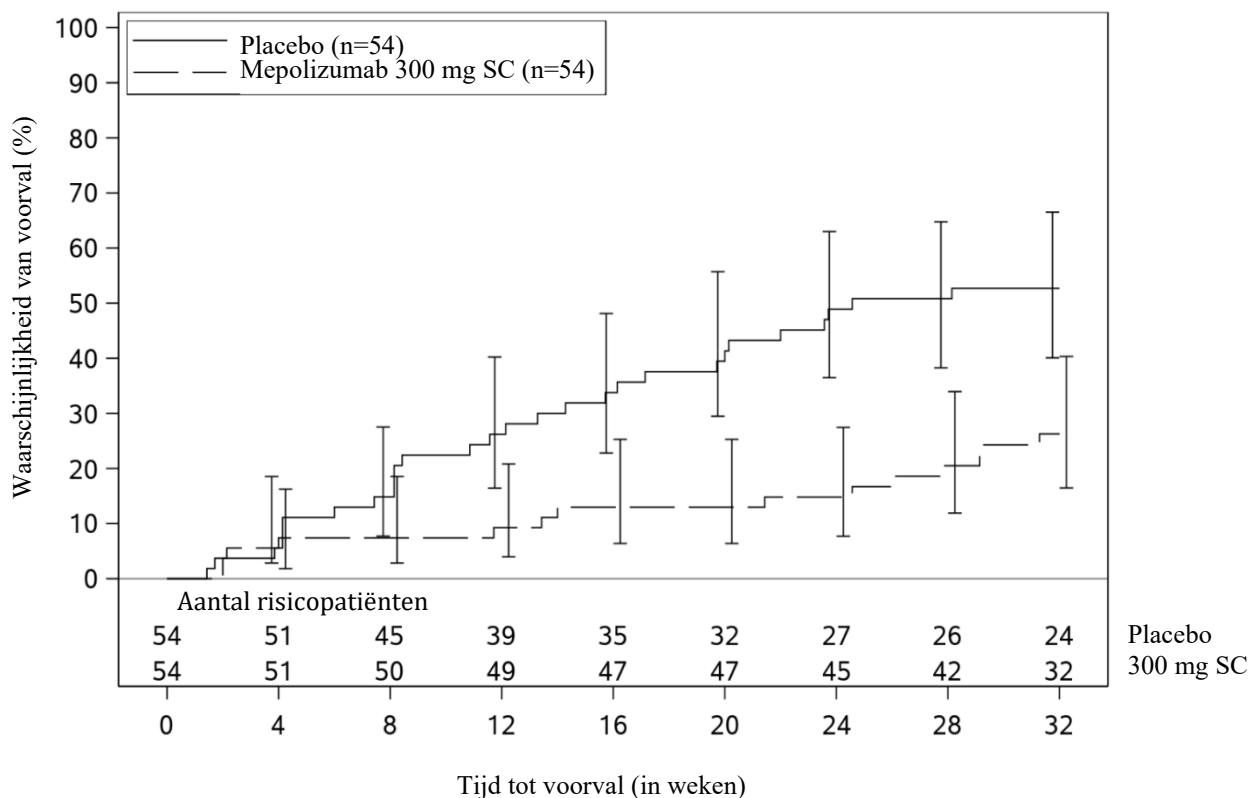
	Mepolizumab 300 mg n=54	Placebo n=54
Deel van de patiënten dat een HES-opvlamming kreeg		
Patiënten met ≥ 1 HES-opvlamming of die zich terugtrokken uit het onderzoek (%)	15 (28)	30 (56)
Patiënten met ≥ 1 HES-opvlamming (%)	14 (26)	28 (52)
Patiënten zonder HES-opvlamming die zich terugtrokken (%)	1 (2)	2 (4)
Oddsratio (95%-BI)	0,28 (0,12, 0,64)	
p-waarde CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel toets

Tijd tot eerste opvlamming

Patiënten die 300 mg mepolizumab kregen, hadden een significante toename in de tijd tot eerste HES-opvlamming in vergelijking met placebo. Het risico op een eerste HES-opvlamming in de gehele behandelperiode was 66% lager voor patiënten die behandeld werden met mepolizumab in vergelijking met placebo (hazardratio: 0,34; 95%-BI 0,18, 0,67; $p=0,002$).

Figuur 2: Kaplan-Meiercurve voor tijd tot eerste HES-opvlamming



Tabel 8: Resultaten van andere secundaire eindpunten in de ‘intent-to-treat’-populatie (onderzoek 200622)

	Mepolizumab 300 mg n=54	Placebo n=54
HES-opvlammingen tijdens week 20 en tot en met week 32		
Patiënten met ≥ 1 HES-opvlamming of die zich terugtrokken uit het onderzoek (%)	9 (17)	19 (35)
Oddsratio (95%-BI)	0,33 (0,13, 0,85)	
p-waarde CMH	0,02	
Aantal HES-opvlammingen		
Geschatte gemiddelde aantal/jaar	0,50	1,46
Ratio van het aantal (95%-BI) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Rangsomtoets van Wilcoxon, p- waarde	0,002	
Verandering in ernst van vermoeidheid ten opzichte van baseline op basis van item 3 van de <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) (ergste niveau van vermoeidheid in de afgelopen 24 uur) in week 32 ^b		
Mediane verandering in item 3 van de BFI	-0,66	0,32
Vergelijking (mepolizumab vs. placebo) rangsomtoets van Wilcoxon, p-waarde	0,036	

^a ratio van het aantal < 1 wijst op een voordeel van mepolizumab.

^b patiënten van wie gegevens ontbraken, werden opgenomen met de slechtst waargenomen waarde.
Schaalverdeling voor item 3 van de BFI: 0 = geen vermoeidheid tot 10 = ergst denkbare vermoeidheid
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel toets

‘Open label’-extensie (OLE)

Onderzoek 205203 was een ‘open label’-extensie van 20 weken van onderzoek 200622. De HES-therapie mocht vanaf week 4 aangepast worden volgens de lokale zorgstandaard terwijl de behandeling met 300 mg mepolizumab voortgezet werd. In dit onderzoek hield het effect van de behandeling met mepolizumab op de verlaging van HES-opvlammingen, die werden gemeld tijdens onderzoek 200622, aan voor patiënten die doorgingen met de mepolizumab behandeling in onderzoek 205203, waarbij 94% (47/50) van de patiënten geen opvlamming had.

Van de 72 patiënten die OCS nodig hadden in week 0 tot 4 van de OLE, bereikte 28% van de patiënten een gemiddelde dagelijkse verlaging van de OCS-dosis van $\geq 50\%$ tijdens Weken 16 tot 20.

Pediatrische patiënten

Ernstig refractair eosinofiel astma

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

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud.

HES

Vier adolescenten (12 tot en met 17 jaar oud) deden mee aan onderzoek 200622; gedurende 32 weken kreeg één adolescent mepolizumab 300 mg en kregen 3 adolescenten placebo. De adolescent die in onderzoek 200622 van 32 weken werd behandeld met mepolizumab had geen HES-opvlamming. Alle 4 adolescenten die onderzoek 200622 voltooiden, gingen verder met het ‘open label’-extensieonderzoek 205203 waarin één van de 4 adolescenten één HES-opvlamming had.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane dosering bij patiënten met astma en CRSwNP liet mepolizumab een bij benadering dosisproportionele farmacokinetiek zien over een doseringsbereik van 12,5 mg tot 250 mg. Subcutane toediening van 300 mg mepolizumab leidde tot ongeveer drie keer de systemische blootstelling van 100 mg mepolizumab.

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze toediening aan patiënten met astma varieerde de gemiddelde systemische klaring (CL) van 1,9 tot 3,3 ml/dag/kg, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 20 dagen. Na subcutane toediening van mepolizumab varieerde de gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 16 tot 22 dagen. In de farmacokinetische populatie-analyse was de geschatte systemische klaring van mepolizumab 3,1 ml/dag/kg.

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Ernstig eosinofiel astma en HES

Er zijn weinig farmacokinetiekgegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie (59 patiënten met eosinofiele oesofagitis, 55 patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma en 1 patiënt met HES). De farmacokinetiek van intraveneus mepolizumab werd beoordeeld door farmacokinetische populatie-analyse tijdens een onderzoek met pediatrische patiënten van 2-17 jaar met eosinofiele oesofagitis. De pediatrische farmacokinetiek was grotendeels voorspelbaar op basis van volwassenen, met in achtneming van het lichaamsgewicht. De farmacokinetiek van mepolizumab bij adolescente patiënten met ernstig refractair eosinofiel astma of HES die deelnamen aan de fase 3-onderzoeken kwam overeen met die van volwassenen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische farmacokinetiek na subcutane toediening bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstig refractair eosinofiel astma is onderzocht in een open label, niet vergelijkend onderzoek met een duur van

12 weken. De pediatrische farmacokinetiek was grotendeels consistent met die bij volwassenen en adolescenten na correctie voor lichaamsgewicht en biologische beschikbaarheid. De absolute subcutane biologische beschikbaarheid lijkt compleet te zijn; in vergelijking hiermee werd bij volwassenen en adolescenten 76% waargenomen. Blootstelling na subcutane toediening van ofwel 40 mg (voor een gewicht < 40 kg) of 100 mg (voor een gewicht ≥ 40 kg) bedroeg 1,32 en 1,97 maal de waarde die is waargenomen bij volwassenen bij een dosering van 100 mg.

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

EGPA

De farmacokinetiek van mepolizumab bij kinderen (van 6 tot en met 17 jaar oud) met EGPA werd voorspeld via modellering en simulatie, op basis van de farmacokinetiek in andere eosinofiele ziektes en verwacht wordt dat deze overeenkomen met die gezien is bij kinderen met ernstig eosinofiel astma. De aanbevolen dosering bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met een lichaamsgewichtsbereik van 15-70 kg voorspelt dat de blootstelling gemiddeld binnen 26% zal blijven van dat bij volwassenen bij 300 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

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

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

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na reconstitutie

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze glazen (type-1) injectieflacon van 10 ml met een broombutylrubberen stop en een verzegeling van grijs aluminium met een plastic flip-off-dop met 100 mg poeder voor oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten:

1 injectieflacon

Multiverpakking met 3 (3 verpakkingen van 1) injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie dient uitgevoerd te worden onder aseptische omstandigheden.

Instructies voor reconstitutie voor elke injectieflacon

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

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

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

Instructies voor toediening van de 100 mg dosering

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

Als meer dan één injectieflacon nodig is voor de toediening van de voorgeschreven dosis, herhaal stap 1 tot en met 3. Het wordt aangeraden dat er ten minste 5 cm tussen afzonderlijke injectieplaatsen zit.

Instructies voor toediening van de 40 mg dosering

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

Weggooiën

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 december 2015
Datum van laatste verlenging: 10 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken
PA 19428
Verenigde Staten

of

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90
Torreile, 43056, Parma
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

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

- Risk Management Plan (RMP)

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

1 voorgevulde pen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

DRUK HIER OM TE OPENEN

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de pen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/15/1043/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

nucala pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR VOORGEVULDE PEN IN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen met 1) voorgevulde pennen
Multiverpakking: 9 (9 verpakkingen met 1) voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de pen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 voorgevulde pennen)
EU/1/15/1043/007 (9 x 1 voorgevulde pennen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

nucala pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENVERPAKKING – VOORGEVULDE PEN IN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffsfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

1 voorgevulde pen. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

DRUK HIER OM TE OPENEN

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de pen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

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

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

nucala pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

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

Nucala 100 mg injectie
mepolizumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

DRUK HIER OM TE OPENEN

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

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

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

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

EU/1/15/1043/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

nucala 100 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – VOOR VOORGEVULDE SPIJT IN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffsfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen met 1) voorgevulde spuiten

Multiverpakking: 9 (9 verpakkingen met 1) voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 voorgevulde spuiten)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 voorgevulde spuiten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

nucala 100 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENVERPAKKING – VOORGEVULDE SPIJT IN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffsfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

DRUK HIER OM TE OPENEN

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**13. PARTIJNUMMER**

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

nucala 100 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

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

Nucala 100 mg injectie
mepolizumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – VOORGEVULDE SPIJT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 40 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

DRUK HIER OM TE OPENEN

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/15/1043/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

nucala 40 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – VOOR VOORGEVULDE SPIJT IN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 40 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen met 1) voorgevulde spuiten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/15/1043/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

nucala 40 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TUSSENVERPAKKING – VOORGEVULDE SPIJT IN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 40 mg mepolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Alleen voor eenmalig gebruik.

DRUK HIER OM TE OPENEN

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De periode buiten de koelkast mag een maximum van 7 dagen niet overschrijden, indien beschermd tegen licht en bewaard beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**13. PARTIJNUMMER**

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16 INFORMATIE IN BRAILLE**

nucala 40 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

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

Nucala 40 mg injectie
mepolizumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (INDIVIDUELE VERPAKKINGEN INCLUSIEF BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat en polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

DRUK HIER OM TE OPENEN

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Alleen voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

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

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

EU/1/15/1043/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS MULTIVERPAKKING (3 VERPAKKINGEN MET 1 INJECTIEFLACON – MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat en polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

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

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

EU/1/15/1043/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (ALLEEN MULTIVERPAKKINGEN ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie
mepolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat en polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

DRUK HIER OM TE OPENEN

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Alleen voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ierland

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

EU/1/15/1043/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

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

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

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen mepolizumab

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Nucala bevat de werkzame stof **mepolizumab**, een *monoklonaal antilichaam*. Dit is een soort eiwit dat is ontwikkeld om gericht een specifieke stof in het lichaam te herkennen. Nucala wordt gebruikt voor de behandeling van **ernstig astma** en **EGPA** (eosinofiele granulomatose met polyangiitis) bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 6 jaar. Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van **CRSwNP** (chronische rinosinusitis met neuspoliepen) en **HES** (hypereosinofiel syndroom) bij volwassenen.

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

Ernstig eosinofiel astma

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

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

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

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

CRSwNP is een aandoening waarbij mensen te veel *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) hebben in het bloed en in het weefsel dat de neus en bijholten bedekt. Dit kan verschijnselen veroorzaken, zoals een verstopte neus en verlies van reuk, en vorming van zachte geleachtige zwellingen (die neuspoliepen worden genoemd) in de neus.

Dit middel verlaagt het aantal eosinofielen in het bloed en kan uw poliepen kleiner maken. Het verlicht uw neusverstopping en helpt een operatie voor neuspoliepen te voorkomen.

Dit middel kan ook helpen bij het verminderen van de behoefte aan *orale corticosteroïden* om uw verschijnselen onder controle te houden.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

EGPA is een aandoening waarbij mensen te veel *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) in het bloed en weefsel hebben en ook een vorm hebben van *vasculitis*. Dit houdt in dat de bloedvaten ontstoken zijn. Deze aandoening treft vooral de longen en bijholten, maar vaak ook andere organen zoals de huid, het hart en de nieren.

Dit middel kan deze verschijnselen van EGPA onder controle houden en een opvlamming vertragen. Dit middel kan ook helpen bij de verlaging van de dagelijkse dosis *orale corticosteroïden* die u nodig heeft om uw verschijnselen onder controle te houden.

Hypereosinofiel syndroom (HES)

Hypereosinofiel syndroom (HES) is een aandoening waarbij mensen een groot aantal *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) in het bloed hebben. Deze cellen kunnen organen in het lichaam beschadigen, met name het hart, de longen, de zenuwen en de huid.

Dit middel helpt bij het verminderen van uw verschijnselen en bij het voorkomen van opvlammingen. Als u geneesmiddelen gebruikt die *orale corticosteroïden* worden genoemd, kan dit middel ook helpen bij de verlaging van de dagelijkse dosis die u nodig heeft om uw HES-verschijnselen/-opvlammingen onder controle te houden.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Verergering van de astma

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

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

Allergische reacties en reacties op de injectieplaats

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

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

Parasitaire infecties

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ernstig eosinofiel astma

De voorgevulde pen is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen jonger dan 12 jaar** voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma.

Neem voor kinderen van 6-11 jaar oud contact op met uw arts die de aanbevolen dosis Nucala voorschrijft die zal worden toegediend door een verpleegkundige of arts.

CRSwNP

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen of jongeren tot 18 jaar** voor de behandeling van CRSwNP.

EGPA

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen jonger dan 6 jaar** voor de behandeling van EGPA.

HES

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen of jongeren tot 18 jaar** voor de behandeling van HES.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Andere geneesmiddelen voor de behandeling van astma, CRSwNP, EGPA of HES

- ✗ **Stop niet plotseling met het gebruik** van uw huidige medicatie voor uw astma, CRSwNP, EGPA of HES wanneer u bent begonnen met Nucala. Deze geneesmiddelen (met name degene die *orale corticosteroiden* worden genoemd) moeten geleidelijk worden gestopt, onder direct toezicht van uw arts en afhankelijk van uw reactie op Nucala.

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Nucala bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Nucala wordt toegediend door een injectie direct onder de huid (*subcutane injectie*).

Uw arts of verpleegkundige zal besluiten of u of uw mantelzorger Nucala kan injecteren. Als dit het geval is, dan zullen zij training geven om u of uw mantelzorger te laten zien wat de juiste manier is om Nucala te gebruiken.

Nucala moet bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar worden toegediend door een arts, verpleegkundige of getrainde mantelzorger.

Ernstig eosinofiel astma

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 100 mg. U krijgt iedere 4 weken 1 injectie.

CRSwNP

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

EGPA

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 300 mg. U krijgt iedere 4 weken 3 injecties.

Kinderen van 6 tot 11 jaar oud

Kinderen die 40 kg of meer wegen:

De aanbevolen dosering is 200 mg. U krijgt iedere 4 weken 2 injecties.

Kinderen die minder dan 40 kg wegen:

De aanbevolen dosering is 100 mg. U krijgt iedere 4 weken 1 injectie.

De injectieplaatsen dienen ten minste 5 cm uit elkaar te zijn.

HES

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 300 mg. U krijgt iedere 4 weken 3 injecties.

De injectieplaatsen dienen ten minste 5 cm uit elkaar te zijn.

Instructies voor het gebruik van de voorgevulde pen staan vermeld op de andere kant van deze bijsluiters.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem contact op met uw arts voor advies als u denkt dat u te veel Nucala hebt geïnjecteerd.

Wanneer toediening van een dosis Nucala wordt gemist

U of uw mantelzorger moet de volgende dosis Nucala injecteren zodra u eraan denkt. Als u pas merkt dat u een dosis gemist heeft wanneer het al tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over en injecteer de volgende dosis zoals gepland. Vraag het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u niet zeker weet wat u moet doen.

Stoppen van de behandeling met Nucala

U mag de injecties van Nucala niet stoppen, behalve als uw arts u dit adviseert. Door het onderbreken of beëindigen van de behandeling met Nucala kunnen uw symptomen en aanvallen (exacerbaties) terugkomen.

Als uw symptomen erger worden wanneer u injecties met Nucala krijgt,

➔ **bel uw arts.**

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Allergische reacties

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

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

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

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

- ➔ **vertel dit dan uw arts** voordat Nucala bij u (of uw kind) wordt toegediend.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak:

komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- hoofdpijn

Vaak:

komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- luchtweginfectie met als symptomen onder meer hoesten en koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- urineweginfectie (bloed in urine, pijn bij het plassen en vaak plassen, koorts, pijn in de onderrug)
- pijn in de bovenbuik (maagpijn of ongemak in het bovenste gedeelte van de maag)
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- eczeem (jeukende, rode vlekken op de huid)
- reactie op de injectieplaats (pijn, roodheid, zwelling, jeuk en branderig gevoel van de huid dichtbij de plek waar de injectie is toegediend)
- rugpijn
- artralgie (gewrichtspijn)
- faryngitis (zere keel)
- nasale congestie (verstopte neus)

Soms:

komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- herpes zoster (gordelroos)

Zelden:

komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen

- ernstige allergische reacties (anafylaxie)

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De Nucala voorgevulde pen kan uit de koelkast worden gehaald en gedurende maximaal 7 dagen op kamertemperatuur (tot 30°C) worden bewaard in het ongeopende doosje, wanneer dit wordt beschermd tegen licht. Gooi het weg als het langer dan 7 dagen buiten de koelkast is gehouden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is mepolizumab.

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, dinatriumwaterstoffsfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties.

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

Nucala wordt geleverd als een heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing van 1 ml in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik.

Nucala is beschikbaar in een verpakking met 1 voorgevulde pen of in multiverpakkingen met 3 x 1 voorgevulde pennen of 9 x 1 voorgevulde pennen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Italië

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

7. Stapsgewijze instructies voor het gebruik van de voorgevulde pen

Eenmaal per 4 weken toedienen.

Volg deze instructies over de manier waarop u de voorgevulde pen gebruikt. Het niet opvolgen van deze instructies kan van invloed zijn op de juiste werking van uw voorgevulde pen. U dient ook training te krijgen in hoe u de voorgevulde pen gebruikt.

De Nucala voorgevulde pen is **alleen** bestemd voor gebruik **onder de huid** (subcutaan).

Hoe bewaart u dit middel?

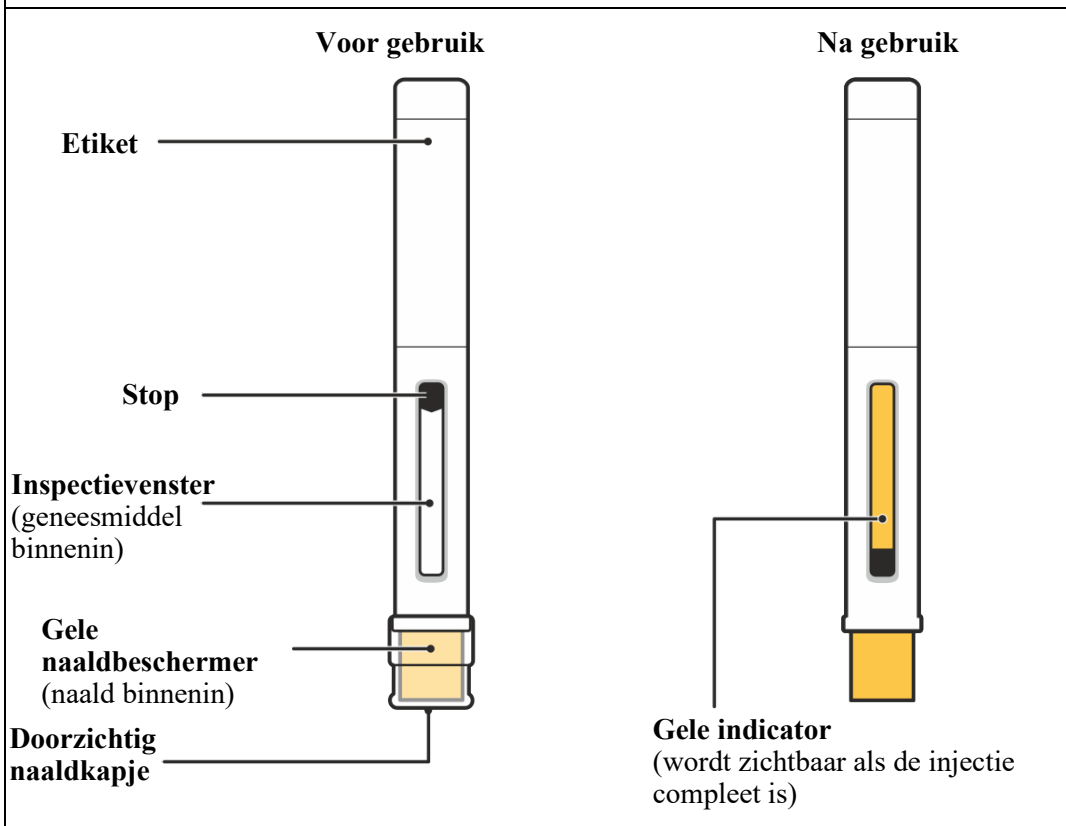
- Bewaren in de koelkast voor gebruik.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de voorgevulde pen in het doosje ter bescherming tegen licht.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Indien nodig kan de voorgevulde pen op kamertemperatuur, tot 30°C, niet langer dan 7 dagen worden bewaard, wanneer het bewaard wordt in het oorspronkelijke doosje. Gooi de pen veilig weg als deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast is gehouden.
- Bewaar het middel niet boven 30°C.

Voordat u dit middel gebruikt

De voorgevulde pen mag maar eenmaal worden gebruikt en moet daarna worden weggegooid.

- Deel uw Nucala voorgevulde pen **niet** met iemand anders.
- De pen **niet** schudden.
- **Niet** gebruiken als de pen op een hard oppervlak is gevallen.
- Gebruik de pen **niet** als die beschadigd lijkt.
- Verwijder het naaldkapje **niet** tot vlak voor uw injectie.

Ken uw voorgevulde pen



Voorbereiden

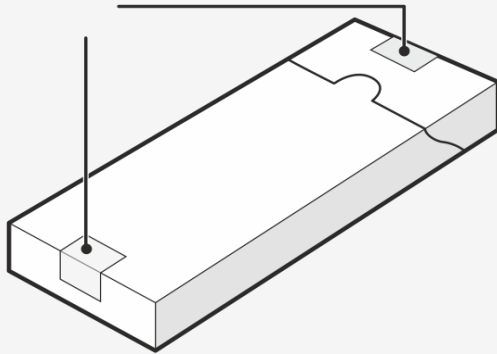
1. Verzamel de benodigdheden

Zoek een comfortabel, goed verlicht en schoon oppervlak. Leg de volgende spullen binnen handbereik:

- Nucala voorgevulde pen
- Alcoholdoekje (niet meegeleverd)
- Gaasje of wattenbolletje (niet meegeleverd)

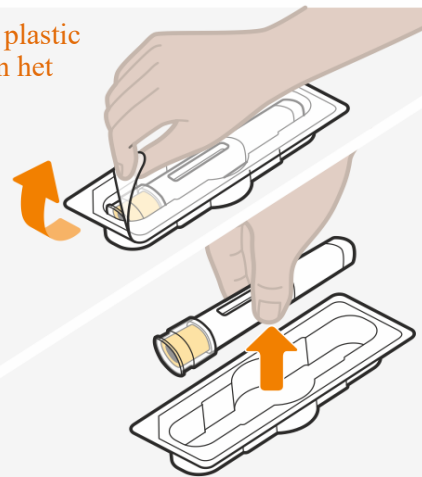
2. Neem uw voorgevulde pen uit de verpakking

Veiligheids- verzegelingen



Controleer of de
veiligheidsverzegelingen niet
verbroken zijn

Trek de plastic
folie van het
bakje



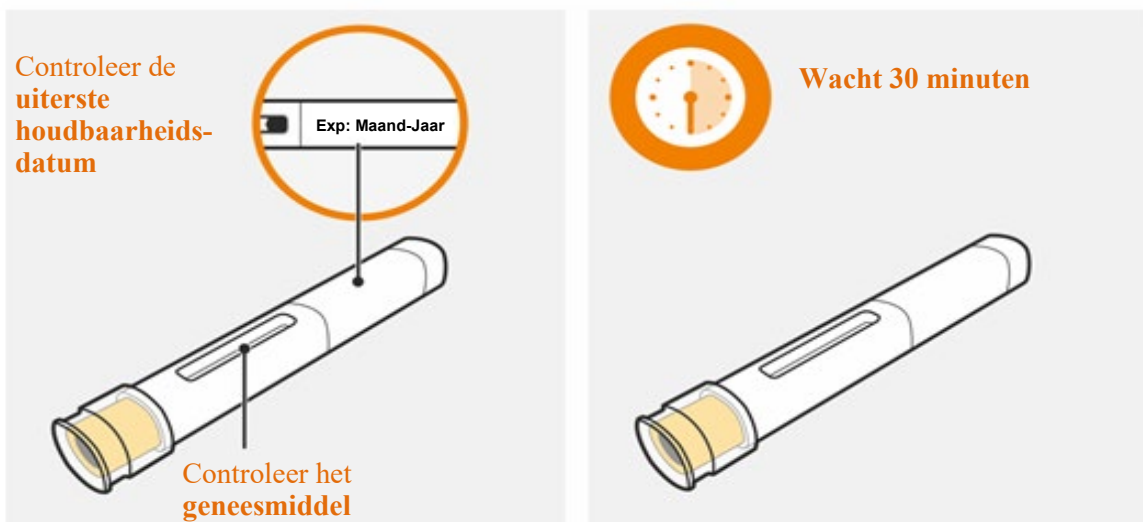
Haal de pen uit het bakje

- Haal het doosje uit de koelkast. Controleer of de veiligheidsverzegelingen niet verbroken zijn.
- Haal het bakje uit het doosje.
- Trek de folie van het bakje.
- Houd het midden van de pen beet en haal die voorzichtig uit het bakje.
- Leg de pen op een schoon, vlak oppervlak, bij kamertemperatuur, niet in direct zonlicht en buiten het bereik van kinderen.

Gebruik de pen **niet** als de veiligheidsverzegeling op het doosje verbroken is.

Haal het naaldkapje op dit moment **niet** van de pen.

3. Inspecteer de pen en wacht 30 minuten voor gebruik



- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de pen.
- Kijk in het inspectievenster om te controleren of de vloeistof helder is (zonder vertroebeling of deeltjes) en kleurloos tot lichtgeel tot lichtbruin.
- Het is normaal om één of meer luchtballen te zien.
- Wacht 30 minuten (en niet meer dan 8 uur) voor gebruik.

Niet gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.

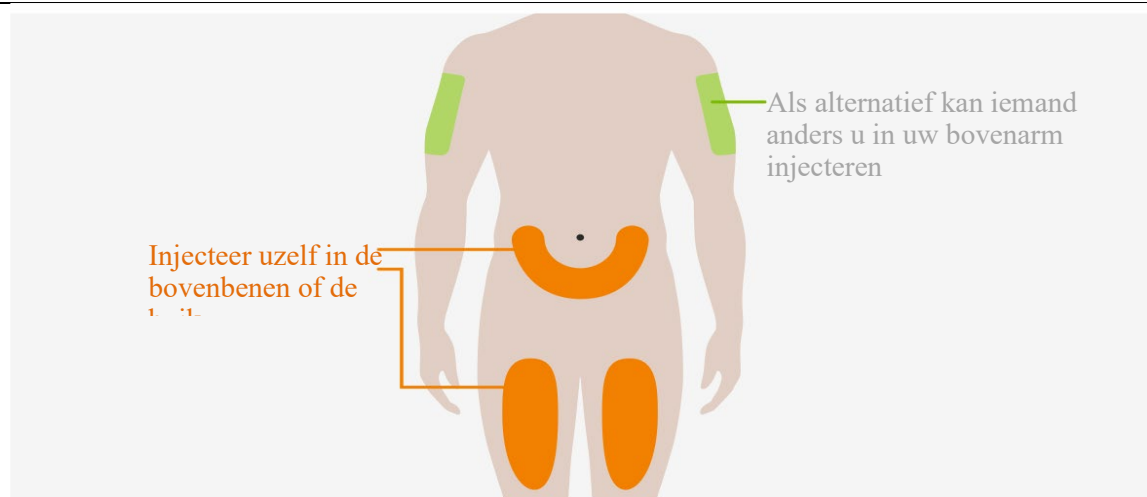
Verwarm de pen **niet** in een magnetron, **niet** in heet water en **niet** in direct zonlicht.

Niet injecteren als de oplossing er troebel of verkleurd uitzielt of deeltjes bevat.

Gebruik de pen **niet** als deze langer dan 8 uur buiten het doosje is gelaten.

Verwijder het naaldkapje **niet** tijdens deze stap.

4. Kies uw injectieplaats

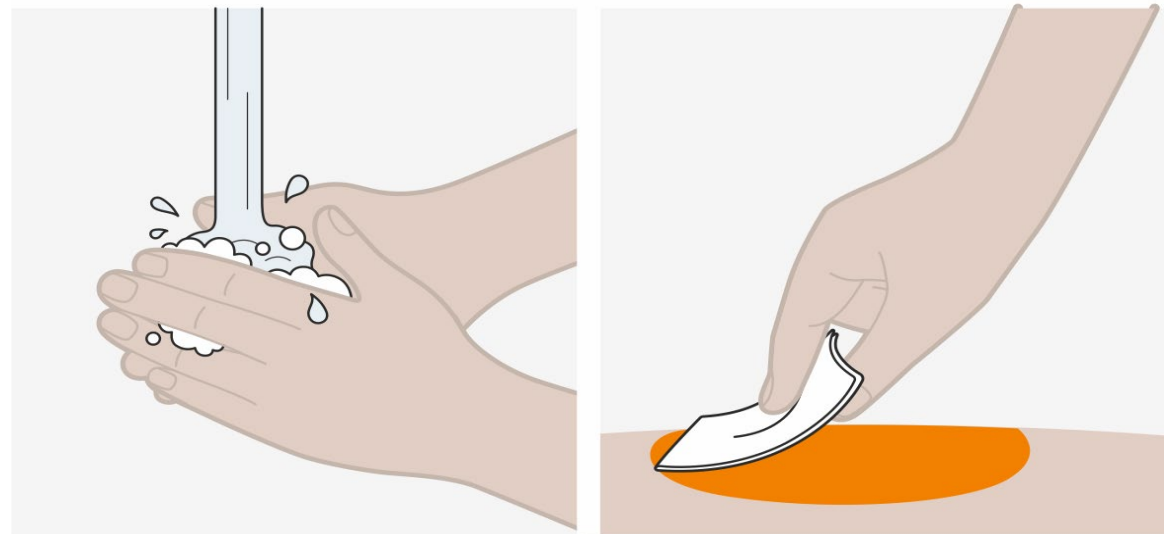


- U kunt Nucala in uw bovenbenen of buik injecteren.
- Als iemand anders u de injectie geeft, kan hij of zij ook uw bovenarm gebruiken.
- Als u meer dan één injectie nodig heeft voor uw volledige dosis, laat dan ten minste 5 cm tussen elke injectieplaats.

Niet injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Niet injecteren binnen 5 cm rondom uw navel.

5. Maak uw injectieplaats schoon

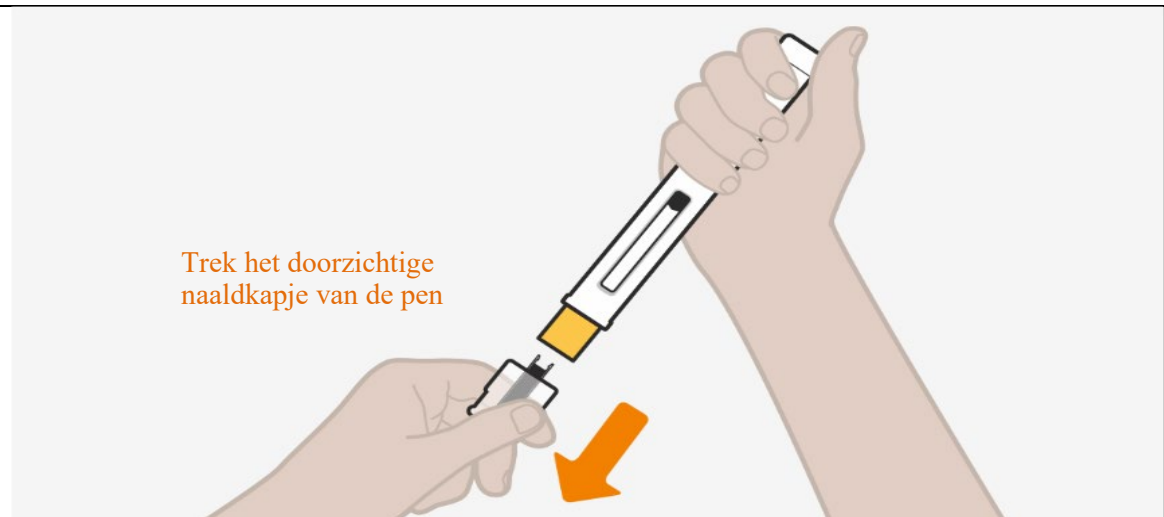


- Was uw handen met water en zeep.
- Maak de injectieplaats schoon door de huid schoon te vegen met een alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen.

Raak uw injectieplaats **niet** meer aan voordat u de injectie heeft gegeven.

Injecteer

6. Verwijder het doorzichtige naaldkapje

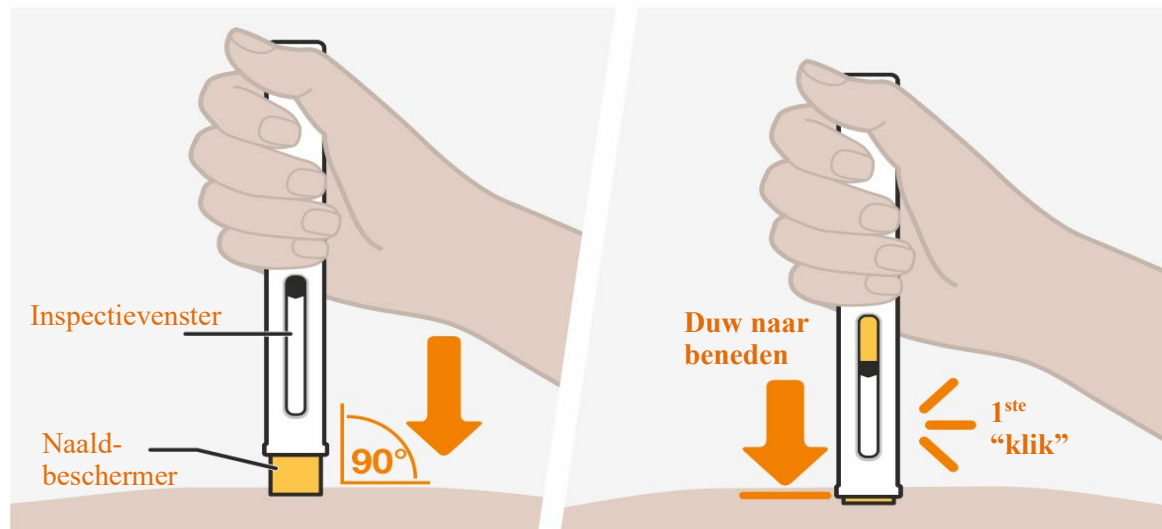


- Verwijder het doorzichtige naaldkapje van de pen door deze er met kracht in de lengterichting af te trekken.
- Maakt u zich geen zorgen als u een druppel vloeistof ziet aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal.
- Injecteer direct na het verwijderen van het naaldkapje en **altijd** binnen 5 minuten.

Raak de gele naaldbeschermer **niet** met uw vingers aan. Hierdoor zou de pen te vroeg geactiveerd kunnen worden en dit kan leiden tot een prikincident.

Plaats na verwijdering het naaldkapje **niet** terug op de pen, omdat hierdoor de injectie per ongeluk gestart kan worden.

7. Start uw injectie



- Houd de pen met het inspectievenster naar u toe gericht, zodat u dit kunt zien, en met de gele naaldbeschermer naar beneden.
- Zet de pen recht op uw injectieplaats met de gele naaldbeschermer plat op uw huidoppervlak, zoals getoond.
- Duw, om de injectie te starten, de pen helemaal naar beneden en houd deze tegen uw huid gedrukt. De gele naaldbeschermer glijdt omhoog in de pen.
- U moet de 1^{ste} “klik” horen zodat u weet dat uw injectie gestart is.
- De gele indicator beweegt naar beneden in het inspectievenster terwijl u uw dosis krijgt.

Haal de pen in dit stadium **niet** van uw huid, omdat dat kan betekenen dat u niet uw volledige dosis geneesmiddel krijgt. Het kan maximaal 15 seconden duren voordat uw injectie is voltooid.

Gebruik de pen **niet** als de gele naaldbeschermer niet omhoog glijdt zoals beschreven. Gooi de pen weg (zie stap 9) en begin opnieuw met een nieuwe pen.

8. Houd de pen op de plaats om uw injectie af te ronden



- Blijf de pen naar beneden houden totdat u de 2^{de} "klik" hoort en de stop en de gele indicator niet meer bewegen en het inspectievenster vullen.
- Houd de pen op de plaats terwijl u tot 5 telt. Til dan de pen van uw huid.
- Als u de 2^{de} "klik" **niet** hoort:
 - Controleer of het inspectievenster volledig gevuld is met de gele indicator.
 - Houd, als u twijfelt, de pen nog 15 seconden naar beneden om er zeker van te zijn dat de injectie is afgerond.

Haal de pen **niet** weg tot u zeker weet dat u uw injectie heeft afgerond.

- U kunt een druppeltje bloed op de injectieplaats zien. Dit is normaal. Duw indien nodig even een wattenbolletje of gaasje op het gebied.

Wrijf **niet** over uw injectieplaats.

Weggoaien

9. Gooi de gebruikte pen weg

- Gooi de gebruikte pen en het naaldkapje weg volgens de plaatselijke vereisten. Vraag indien nodig uw arts of apotheker om advies.
- **Houd uw gebruikte pennen en naaldkapjes buiten het zicht en bereik van kinderen.**

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nucala 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

mepolizumab

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Nucala bevat de werkzame stof **mepolizumab**, een *monoklonaal antilichaam*. Dit is een soort eiwit dat is ontwikkeld om gericht een specifieke stof in het lichaam te herkennen. Nucala wordt gebruikt voor de behandeling van **ernstig astma** en **EGPA** (eosinofiele granulomatose met polyangiitis) bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 6 jaar. Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van **CRSwNP** (chronische rinosinusitis met neuspoliepen) en **HES** (hypereosinofiel syndroom) bij volwassenen.

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

Ernstig eosinofiel astma

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

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

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

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

CRSwNP is een aandoening waarbij mensen te veel *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) hebben in het bloed en in het weefsel dat de neus en bijholten bedekt. Dit kan verschijnselen veroorzaken, zoals een verstopte neus en verlies van reuk, en vorming van zachte geleiachtige zwellingen (die neuspoliepen worden genoemd) in de neus.

Dit middel verlaagt het aantal eosinofielen in het bloed en kan uw poliepen kleiner maken. Het verlicht uw neusverstopping en helpt een operatie voor neuspoliepen te voorkomen.

Dit middel kan ook helpen bij het verminderen van de behoefte aan *orale corticosteroïden* om uw verschijnselen onder controle te houden.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

EGPA is een aandoening waarbij mensen te veel *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) in het bloed en weefsel hebben en ook een vorm hebben van *vasculitis*. Dit houdt in dat de bloedvaten ontstoken zijn. Deze aandoening treft vooral de longen en bijholten, maar vaak ook andere organen zoals de huid, het hart en de nieren.

Dit middel kan deze verschijnselen van EGPA onder controle houden en een opvlamming vertragen. Dit middel kan ook helpen bij de verlaging van de dagelijkse dosis *orale corticosteroïden* die u nodig heeft om uw verschijnselen onder controle te houden.

Hypereosinofiel syndroom (HES)

Hypereosinofiel syndroom (HES) is een aandoening waarbij mensen een groot aantal *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) in het bloed hebben. Deze cellen kunnen organen in het lichaam beschadigen, met name het hart, de longen, de zenuwen en de huid.

Dit middel helpt bij het verminderen van uw verschijnselen en bij het voorkomen van opvlammingen. Als u geneesmiddelen gebruikt die *orale corticosteroïden* worden genoemd, kan dit middel ook helpen bij de verlaging van de dagelijkse dosis die u nodig heeft om uw HES-verschijnselen/-opvlammingen onder controle te houden.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Verergering van de astma

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

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

Allergische reacties en reacties op de injectieplaats

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

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

Parasitaire infecties

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ernstig eosinofiel astma

De gevulde spuit is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen jonger dan 12 jaar** voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma.

Neem voor kinderen van 6-11 jaar oud contact op met uw arts die de aanbevolen dosis Nucala voorschrijft die zal worden toegediend door een verpleegkundige of arts.

CRSwNP

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen of jongeren tot 18 jaar** voor de behandeling van CRSwNP.

EGPA

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen jonger dan 6 jaar** voor de behandeling van EGPA.

HES

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen of jongeren tot 18 jaar** voor de behandeling van HES.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Andere geneesmiddelen voor de behandeling van astma, CRSwNP, EGPA of HES

- ✗ Stop niet plotseling met het gebruik** van uw huidige medicatie voor uw astma, CRSwNP, EGPA of HES wanneer u bent begonnen met Nucala. Deze geneesmiddelen (met name degene die *orale corticosteroïden* worden genoemd) moeten geleidelijk worden gestopt, onder direct toezicht van uw arts en afhankelijk van uw reactie op Nucala.

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Nucala bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Nucala wordt toegediend door een injectie direct onder de huid (*subcutane injectie*).

Uw arts of verpleegkundige zal besluiten of u of uw mantelzorger Nucala kan injecteren. Als dit het geval is, dan zullen zij training geven om u of uw mantelzorger te laten zien wat de juiste manier is om Nucala te gebruiken.

Nucala moet bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar worden toegediend door een arts, verpleegkundige of getrainde mantelzorger.

Ernstig eosinofiel astma

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 100 mg. U krijgt iedere 4 weken 1 injectie.

CRSwNP

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

EGPA

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 300 mg. U krijgt iedere 4 weken 3 injecties.

Kinderen van 6 tot 11 jaar oud

Kinderen die 40 kg of meer wegen:

De aanbevolen dosering is 200 mg. U krijgt iedere 4 weken 2 injecties.

Kinderen die minder dan 40 kg wegen:

De aanbevolen dosering is 100 mg. U krijgt iedere 4 weken 1 injectie.

De injectieplaatsen dienen ten minste 5 cm uit elkaar te zijn.

HES

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 300 mg. U krijgt iedere 4 weken 3 injecties.

De injectieplaatsen dienen ten minste 5 cm uit elkaar te zijn.

Instructies voor het gebruik van de voorgevulde spuit staan vermeld op de andere kant van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem contact op met uw arts voor advies als u denkt dat u te veel Nucala hebt geïnjecteerd.

Wanneer toediening van een dosis Nucala wordt gemist

U of uw mantelzorger moet de volgende dosis Nucala injecteren zodra u eraan denkt. Als u pas merkt dat u een dosis gemist heeft wanneer het al tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over en injecteer de volgende dosis zoals gepland. Vraag het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u niet zeker weet wat u moet doen.

Stoppen van de behandeling met Nucala

U mag de injecties van Nucala niet stoppen, behalve als uw arts u dit adviseert. Door het onderbreken of beëindigen van de behandeling met Nucala kunnen uw symptomen en aanvallen (exacerbaties) terugkomen.

Als uw symptomen erger worden wanneer u injecties met Nucala krijgt,

→ bel uw arts.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Allergische reacties

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

Symptomen zijn onder andere:

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

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

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

➔ **vertel dit dan uw arts** voordat Nucala bij u (of uw kind) wordt toegediend.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak:

komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- hoofdpijn

Vaak:

komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- luchtweginfectie met als symptomen onder meer hoesten en koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- urineweginfectie (bloed in urine, pijn bij het plassen en vaak plassen, koorts, pijn in de onderrug)
- pijn in de bovenbuik (maagpijn of ongemak in het bovenste gedeelte van de maag)
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- eczeem (jeukende, rode vlekken op de huid)
- reactie op de injectieplaats (pijn, roodheid, zwelling, jeuk en branderig gevoel van de huid dichtbij de plek waar de injectie is toegediend)
- rugpijn
- artralgie (gewrichtspijn)
- faryngitis (zere keel)
- nasale congestie (verstopte neus)

Soms:

komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- herpes zoster (gordelroos)

Zelden:

komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen

- ernstige allergische reacties (anafylaxie)

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De Nucala voorgevulde spuit kan uit de koelkast worden gehaald en gedurende maximaal 7 dagen op kamertemperatuur (tot 30°C) worden bewaard in het ongeopende doosje, wanneer dit wordt beschermd tegen licht. Gooi het weg als het langer dan 7 dagen buiten de koelkast is gehouden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is mepolizumab.

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, dinatriumwaterstoffsfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties.

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

Nucala wordt geleverd als een heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing van 1 ml in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

Nucala is beschikbaar in een verpakking met 1 voorgevulde spuit of in multiverpakkingen met 3 x 1 voorgevulde spuiten of 9 x 1 voorgevulde spuiten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Italië

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

7. Stapsgewijze instructies voor het gebruik van de voorgevulde spuit met 100 mg

Eenmaal per 4 weken toedienen.

Volg deze instructies over de manier waarop u de voorgevulde spuit moet gebruiken. Het niet opvolgen van deze instructies kan van invloed zijn op de juiste werking van uw voorgevulde spuit. U moet ook training krijgen in hoe u de voorgevulde spuit moet gebruiken. De Nucala voorgevulde spuit is **alleen** bestemd voor gebruik **onder de huid** (subcutaan).

Hoe bewaart u dit middel?

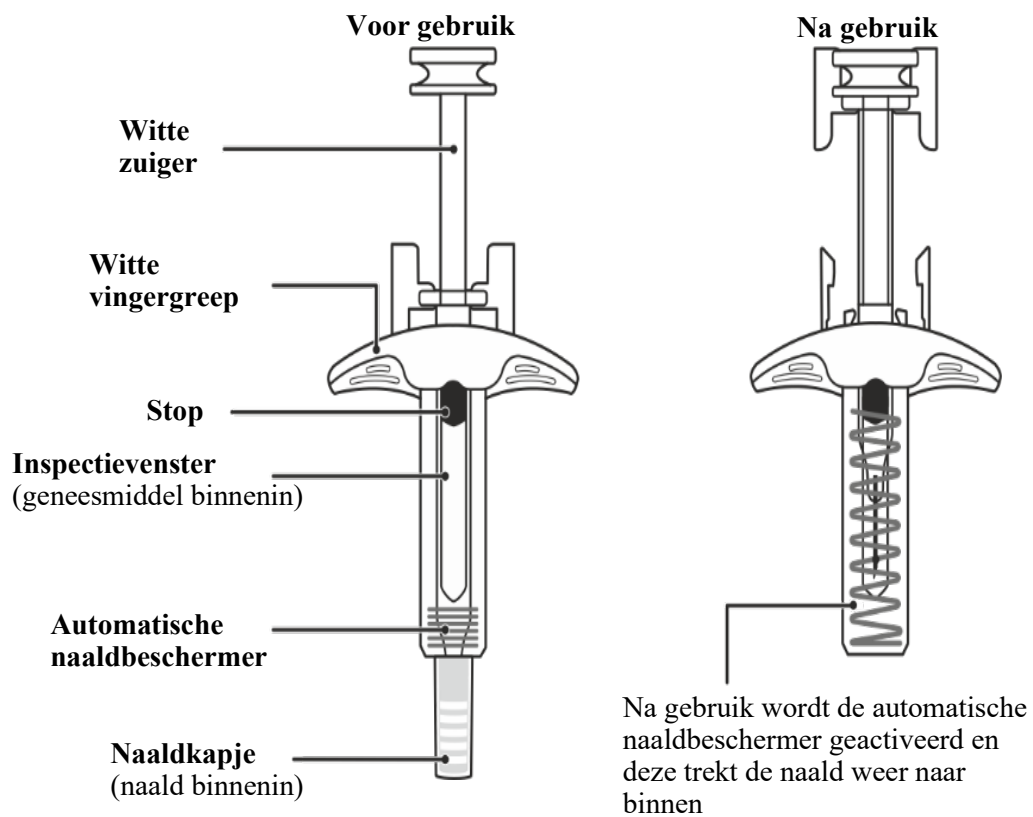
- Bewaren in de koelkast voor gebruik.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de voorgevulde spuit in het doosje ter bescherming tegen licht.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Indien nodig kan de voorgevulde spuit op kamertemperatuur, tot 30°C, niet langer dan 7 dagen worden bewaard, wanneer het bewaard wordt in het oorspronkelijke doosje. Gooi de voorgevulde spuit veilig weg als deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast is gehouden.
- Bewaar het middel niet boven 30°C.

Voordat u dit middel gebruikt

De voorgevulde spuit mag maar eenmaal worden gebruikt en moet daarna worden weggegooid.

- Deel uw Nucala voorgevulde spuit **niet** met iemand anders
- De spuit **niet** schudden.
- **Niet** gebruiken als de spuit op een hard oppervlak is gevallen.
- Gebruik de spuit **niet** als die beschadigd lijkt.
- Verwijder het naaldkapje **niet** tot vlak voor uw injectie.

Ken uw voorgevulde spuit



Voorbereiden

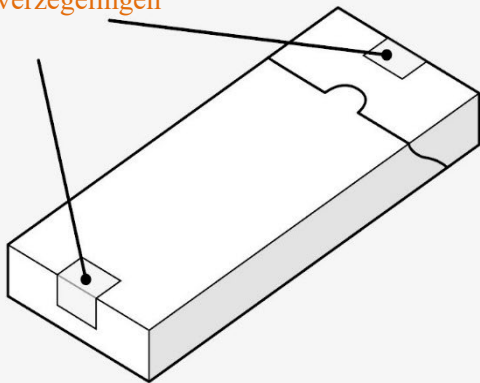
1. Verzamel de benodigdheden

Zoek een comfortabel, goed verlicht en schoon oppervlak. Leg de volgende spullen binnen handbereik:

- Nucala voorgevulde spuit
- Alcoholdoekje (niet meegeleverd)
- Gaasje of wattenbolletje (niet meegeleverd)

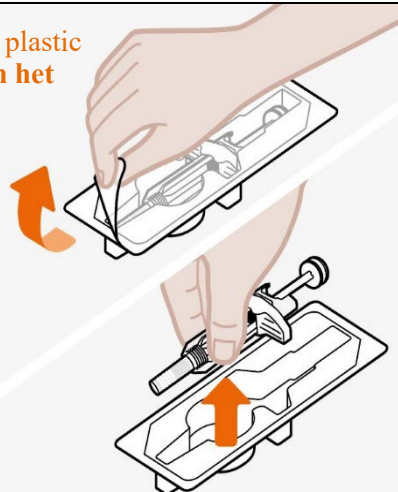
2. Neem uw voorgevulde spuit uit de verpakking

**Veiligheids-
verzegelingen**



Controleer of de
veiligheidsverzegelingen niet
verbroken zijn

**Trek de plastic
folie van het
bakje**



Haal de **spuit** uit het bakje

- Haal het doosje uit de koelkast. Controleer of de veiligheidsverzegelingen niet verbroken zijn.
- Haal het bakje uit het doosje.
- Trek de folie van het bakje.
- Houd het midden van de spuit beet en haal die voorzichtig uit het bakje.
- Leg de spuit op een schoon, vlak oppervlak, bij kamertemperatuur, niet in direct zonlicht en buiten het bereik van kinderen.

Gebruik de spuit **niet** als de veiligheidsverzegeling op het doosje verbroken is.
Haal het naaldkapje op dit moment **niet** van de spuit.

3. Inspecteer de spuit en wacht 30 minuten voor gebruik

Exp: Maand-Jaar

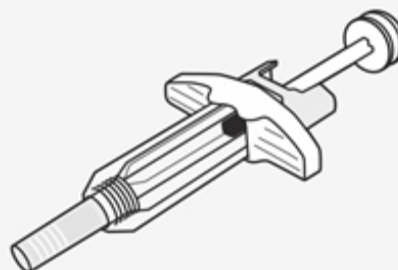
Controleer de
uiterste
houdbaarheids-
datum



Controleer het
geneesmiddel



Wacht 30 minuten



- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de spuit.
- Kijk in het inspectievenster om te controleren of de vloeistof helder is (zonder vertroebeling of deeltjes) en kleurloos tot lichtgeel tot lichtbruin.
- Het is normaal om één of meer luchtballen te zien.

- Wacht 30 minuten (en niet meer dan 8 uur) voor gebruik.

Niet gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.

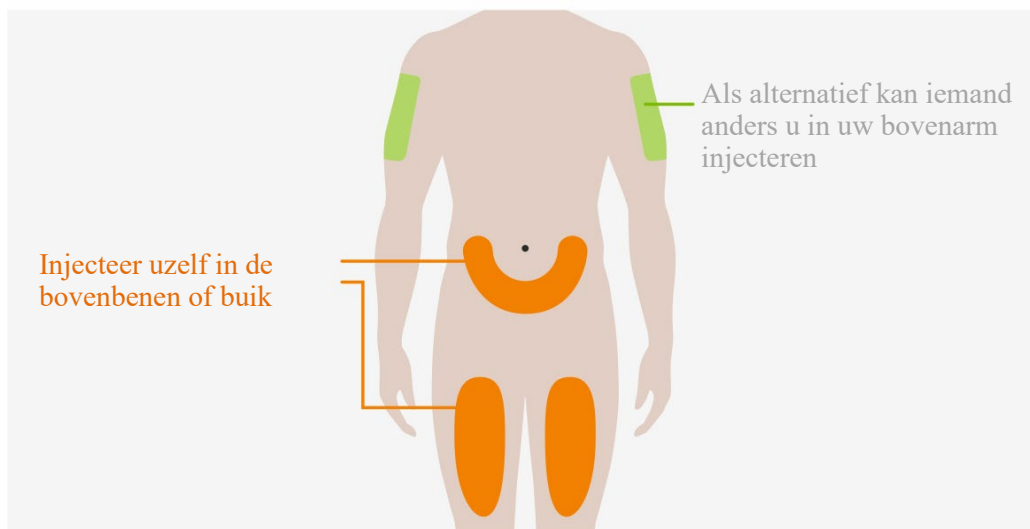
Verwarm de spuit **niet** in een magnetron, **niet** in heet water en **niet** in direct zonlicht.

Niet injecteren als de oplossing er troebel of verkleurd uitziet of deeltjes bevat.

Gebruik de spuit **niet** als deze langer dan 8 uur uit het doosje is geweest.

Verwijder het naaldkapje **niet** tijdens deze stap.

4. Kies uw injectieplaats

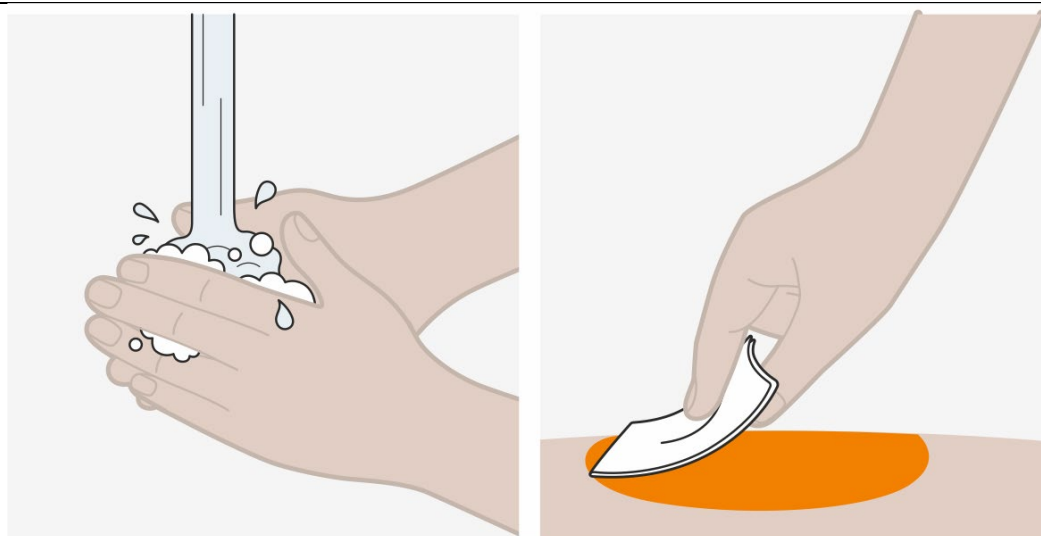


- U kunt Nucala in uw bovenbenen of buik injecteren.
- Als iemand anders u de injectie geeft, kan hij of zij ook uw bovenarm gebruiken.
- Als u meer dan één injectie nodig heeft voor uw volledige dosis, laat dan ten minste 5 cm tussen elke injectieplaats.

Niet injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Niet injecteren binnen 5 cm rondom uw navel.

5. Maak uw injectieplaats schoon



- Was uw handen met water en zeep.

- Maak de injectieplaats schoon door de huid schoon te vegen met een alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen.

Raak uw injectieplaats **niet** meer aan voordat u de injectie heeft gegeven.

Injecteer

6. Verwijder het naaldkapje



- Verwijder het naaldkapje van de spuit door deze er met kracht in de lengterichting af te trekken, waarbij u uw hand van het uiteinde van de naald af beweegt (zoals afgebeeld). Misschien moet u met behoorlijke kracht aan het naaldkapje trekken om deze te verwijderen.
- Maakt u zich **geen** zorgen als u een druppel vloeistof ziet aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal.
- Injecteer direct na het verwijderen van het naaldkapje en **altijd** binnen 5 minuten.

Zorg ervoor dat de naald **geen** oppervlak raakt.

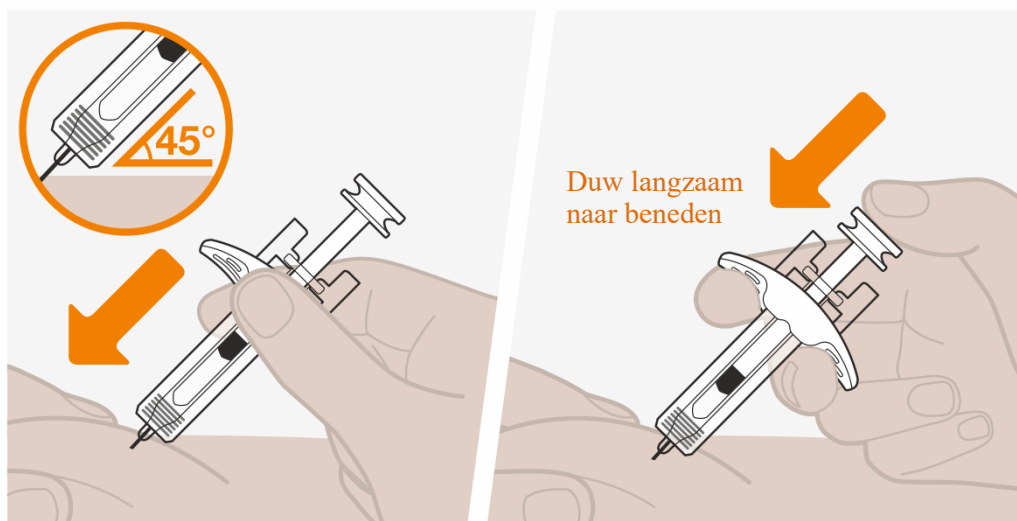
Raak de naald **niet** aan.

Raak in dit stadium de zuiger **niet** aan, omdat u dan per ongeluk vloeistof uit de spuit kan drukken, waardoor u niet uw volledige dosis krijgt.

Duw **geen** luchtballen uit de spuit.

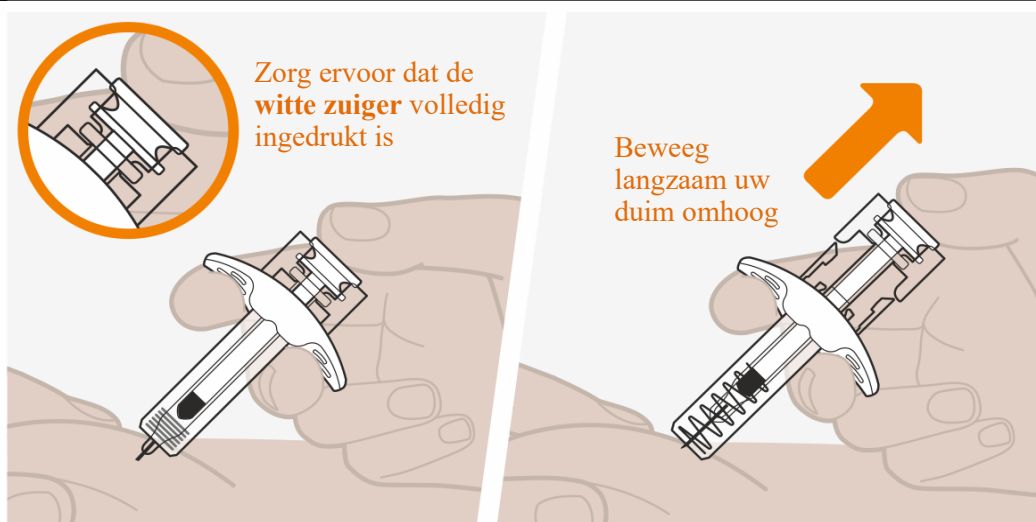
Plaats het naaldkapje **niet** terug op de spuit. Dit zou een prikincident kunnen veroorzaken.

7. Start uw injectie



- Gebruik uw vrije hand om de huid rond uw injectieplaats samen te knijpen. Houd de huid samengeknepen tijdens de hele injectie.
- Breng de naald in de samengeknepen huid in, onder een hoek van 45°, zoals afgebeeld.
- Zet uw duim op de zuiger en plaats uw vingers op de witte vingergreep, zoals afgebeeld.
- Duw langzaam de zuiger naar beneden om uw volledige dosis te injecteren.

8. Rond uw injectie af



- Zorg ervoor dat de zuiger helemaal ingedrukt is, tot de stop de onderkant van de spuit bereikt en de oplossing helemaal geïnjecteerd is.
- Beweeg langzaam uw duim omhoog. Hierdoor zal de zuiger omhoog bewegen en de naald naar binnen getrokken worden (omhoog) in de schacht van de spuit.
- Laat de samengeknepen huid los, zodra de injectie afgerond is.

- U kunt een druppeltje bloed op de injectieplaats zien. Dit is normaal. Duw indien nodig even een wattenbolletje of gaasje op het gebied.
- Plaats het naaldkapje **niet** terug op de spuit.
- Wrijf **niet** over uw injectieplaats.

Weggoaien

9. Gooi de gebruikte spuit weg

- Gooi de gebruikte spuit en het naaldkapje weg volgens de plaatselijke vereisten. Vraag indien nodig uw arts of apotheker om advies.
- **Houd uw gebruikte spuiten en naaldkapjes buiten het zicht en bereik van kinderen.**

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nucala 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

mepolizumab

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

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan een kind dat u verzorgt voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als het kind dat u verzorgt.
- Krijgt het kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt het kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

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

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

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

Als het kind geneesmiddelen gebruikt die *orale corticosteroïden* worden genoemd, kan Nucala ook helpen bij het verlagen van de dagelijkse dosis orale corticosteroïden die nodig is voor het onder controle brengen van zijn of haar astma.

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Het kind dat u verzorgt, is **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

➔ **Neem contact op met uw arts** als u denkt dat dit voor het kind geldt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Verergering van de astma

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

➔ **Vertel het uw arts of verpleegkundige** als de astma van het kind nog steeds niet onder controle is of erger wordt nadat de behandeling met Nucala is begonnen.

Allergische reacties en reacties op de injectieplaats

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

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

Parasitaire infecties

Nucala kan de weerstand van het kind verzwakken tegen infecties die door parasieten worden veroorzaakt. Als hij of zij reeds een parasitaire infectie heeft, dan moet deze behandeld worden vóór het begin van de behandeling met Nucala. Woont het kind in een gebied waar deze infecties vaak voorkomen of reist hij of zij naar een dergelijk gebied?

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt het kind nog andere geneesmiddelen?

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

Andere geneesmiddelen voor de behandeling van astma

✗ **Stop niet plotseling met het geven** van preventieve astmamedicatie aan het kind wanneer hij of zij is begonnen met Nucala. Deze geneesmiddelen (met name degene die *orale corticosteroïden* worden genoemd) moeten geleidelijk worden gestopt, onder direct toezicht van de arts en afhankelijk van de reactie van het kind op Nucala.

Zwangerschap en borstvoeding

Patiënten die zwanger zijn, denken zwanger te zijn of zwanger willen worden, **moeten contact opnemen met hun arts** voordat ze dit geneesmiddel gebruiken.

Het is niet bekend of de bestanddelen van Nucala in de moedermelk terecht kunnen komen. **Patiënten die borstvoeding geven, moeten contact opnemen met hun arts** voordat ze Nucala gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Nucala bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Nucala wordt toegediend door een injectie direct onder de huid (*subcutane injectie*).

Uw arts of verpleegkundige zal besluiten of u Nucala kan injecteren bij het kind dat u verzorgt. Als dit het geval is, dan zullen zij u training geven om u te laten zien wat de juiste manier is om Nucala te gebruiken.

De aanbevolen dosering voor kinderen van 6 tot 11 jaar is 40 mg. U geeft iedere 4 weken 1 injectie.

Instructies voor het gebruik van de voorgevulde spuit staan vermeld op de andere kant van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem contact op met uw arts voor advies als u denkt dat u te veel Nucala heeft geïnjecteerd.

Wanneer toediening van een dosis Nucala wordt gemist

U moet de volgende dosis Nucala injecteren zodra u eraan denkt. Als u pas merkt dat u een dosis gemist heeft wanneer het al tijd is om de volgende dosis te geven, sla de gemiste dosis dan over en injecteer de volgende dosis zoals gepland. Vraag het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u niet zeker weet wat u moet doen.

Stoppen van de behandeling met Nucala

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

Als de astmasymptomen van het kind erger worden wanneer het kind injecties met Nucala krijgt,

➔ bel uw arts.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Allergische reacties

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

Symptomen zijn onder andere:

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

➔ **Zoek direct medische hulp** als u denkt dat het kind een reactie heeft.

Als het kind mogelijk een vergelijkbare reactie heeft gehad op een injectie of geneesmiddel,

➔ **vertel dit dan uw arts** voordat Nucala bij het kind wordt toegediend.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak:

komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- hoofdpijn

Vaak:

komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- luchtweginfectie met als symptomen onder meer hoesten en koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- urineweginfectie (bloed in urine, pijn bij het plassen en vaak plassen, koorts, pijn in de onderrug)
- pijn in de bovenbuik (maagpijn of ongemak in het bovenste gedeelte van de maag)
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- eczeem (jeukende, rode vlekken op de huid)
- reactie op de injectieplaats (pijn, roodheid, zwelling, jeuk en branderig gevoel van de huid dichtbij de plek waar de injectie is toegediend)
- rugpijn
- artralgie (gewrichtspijn)
- faryngitis (zere keel)
- nasale congestie (verstopte neus)

Soms:

komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- herpes zoster (gordelroos)

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen

- ernstige allergische reacties (anafylaxie)

➔ **Vertel het onmiddellijk uw arts of verpleegkundige** als het kind een van deze symptomen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De Nucala gevulde spuit kan uit de koelkast worden gehaald en gedurende maximaal 7 dagen op kamertemperatuur (tot 30°C) worden bewaard in het ongeopende doosje, wanneer dit wordt beschermd tegen licht. Gooi het weg als het langer dan 7 dagen buiten de koelkast is gehouden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is mepolizumab.

Elke voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 40 mg mepolizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, dinatriumwaterstoffsfaat-heptahydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, dinatriumedetaat, water voor injecties.

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

Nucala wordt geleverd als een heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing van 0,4 ml in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

Nucala is beschikbaar in een verpakking met 1 voorgevulde spuit of in multiverpakkingen met 3 x 1 voorgevulde spuiten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

produkt.info@gsk.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

7. Stapsgewijze instructies voor het gebruik van de voorgevulde spuit van 40 mg

Eenmaal per 4 weken toedienen.

Volg deze instructies over de manier waarop u de voorgevulde spuit moet gebruiken. Het niet opvolgen van deze instructies kan van invloed zijn op de juiste werking van de voorgevulde spuit. U moet ook training krijgen in hoe u de voorgevulde spuit moet gebruiken. De Nucala voorgevulde spuit is **alleen** bestemd voor gebruik **onder de huid** (subcutaan).

Hoe bewaart u dit middel?

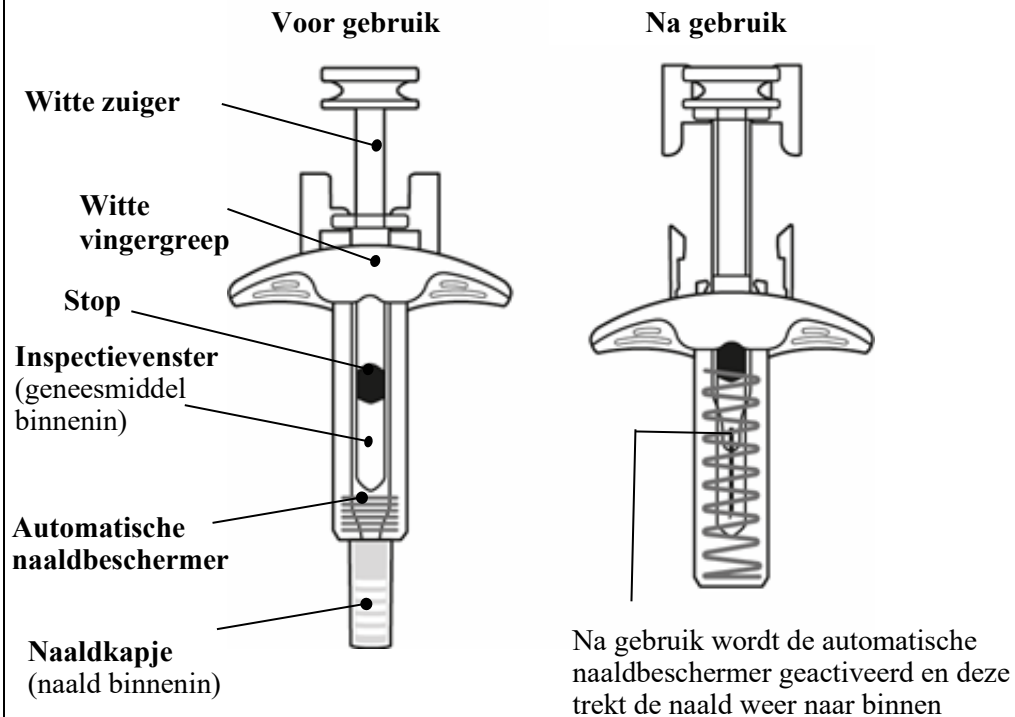
- Bewaren in de koelkast voor gebruik.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de voorgevulde spuit in het doosje ter bescherming tegen licht.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Indien nodig kan de voorgevulde spuit op kamertemperatuur, tot 30°C, niet langer dan 7 dagen worden bewaard, wanneer het bewaard wordt in het oorspronkelijke doosje. Gooi de voorgevulde spuit veilig weg als deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast is gehouden.
- Bewaar het middel niet boven 30°C.

Voordat u dit middel gebruikt

De voorgevulde spuit mag maar eenmaal worden gebruikt en moet daarna worden weggegooid.

- Deel de Nucala voorgevulde spuit **niet** met iemand anders.
- De spuit **niet** schudden.
- **Niet** gebruiken als de spuit op een hard oppervlak is gevallen.
- Gebruik de spuit **niet** als die beschadigd lijkt.
- Verwijder het naaldkapje **niet** tot vlak voor de injectie.

Ken de voorgevulde spuit



Vorbereiden

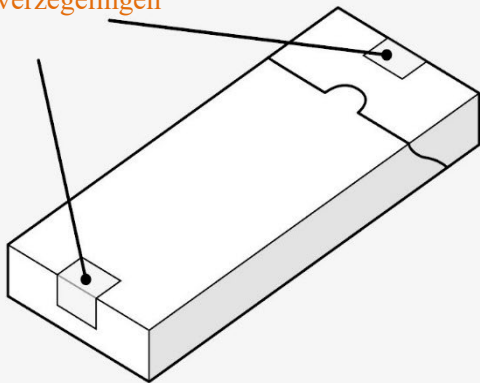
2. Verzamel de benodigdheden

Zoek een comfortabel, goed verlicht en schoon oppervlak. Leg de volgende spullen binnen handbereik:

- Nucala voorgevulde spuit
- Alcoholdoekje (niet meegeleverd)
- Gaasje of wattenbolletje (niet meegeleverd)

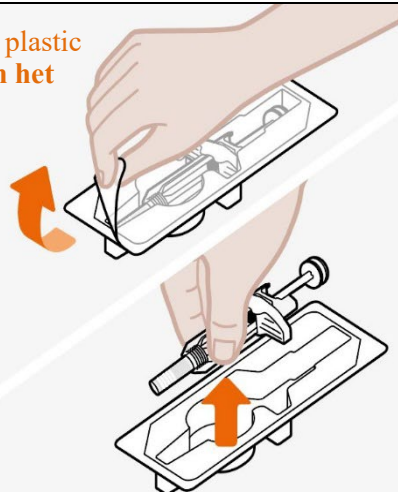
2. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking

**Veiligheids-
verzegelingen**



Controleer of de
veiligheidsverzegelingen niet
verbroken zijn

**Trek de plastic
folie van het
bakje**



Haal de **spuit** uit het bakje

- Haal het doosje uit de koelkast. Controleer of de veiligheidsverzegelingen niet verbroken zijn.
- Haal het bakje uit het doosje.
- Trek de folie van het bakje.
- Houd het midden van de spuit beet en haal die voorzichtig uit het bakje.
- Leg de spuit op een schoon, vlak oppervlak, bij kamertemperatuur, niet in direct zonlicht en buiten het bereik van kinderen.

Gebruik de spuit **niet** als de veiligheidsverzegeling op het doosje verbroken is.
Haal het naaldkapje op dit moment **niet** van de spuit.

3. Inspecteer de spuit en wacht 30 minuten voor gebruik



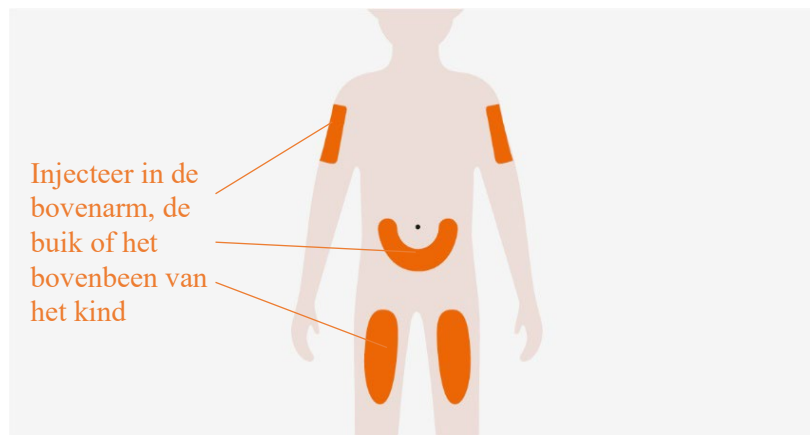
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de spuit.
- Kijk in het inspectievenster om te controleren of de vloeistof helder is (zonder vertroebeling of deeltjes) en kleurloos tot lichtgeel tot lichtbruin.
- Het is normaal om één of meer luchtballen te zien.
- Wacht 30 minuten (en niet meer dan 8 uur) voor gebruik.

Niet gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.

Verwarm de spuit **niet** in een magnetron, **niet** in heet water en **niet** in direct zonlicht.

Niet injecteren als de oplossing er troebel of verkleurd uitziet of deeltjes bevat.
Gebruik de spuit **niet** als deze langer dan 8 uur uit het doosje is geweest.
Verwijder het naaldkapje **niet** tijdens deze stap.

4. Kies de injectieplaats

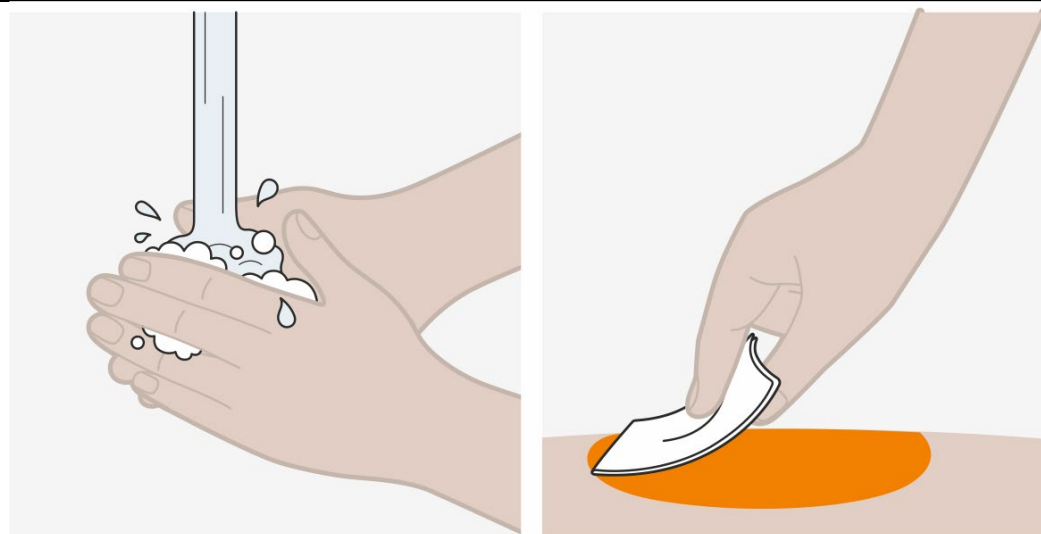


- U kunt Nucala in de bovenarm, de buik of het bovenbeen van het kind dat u verzorgt injecteren.

Niet injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Niet injecteren binnen 5 cm rondom de navel.

5. Maak de injectieplaats schoon



- Was uw handen met water en zeep.
- Maak de injectieplaats schoon door de huid schoon te vegen met een alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen.

Raak de injectieplaats **niet** meer aan totdat u de injectie heeft gegeven.

Injecteer

6. Verwijder het naaldkapje



- Verwijder het naaldkapje van de spuit door deze er met kracht in de lengterichting af te trekken, waarbij u uw hand van het uiteinde van de naald af beweegt (zoals afgebeeld). Misschien moet u met behoorlijke kracht aan het naaldkapje trekken om deze te verwijderen.
- Maakt u zich **geen** zorgen als u een druppel vloeistof ziet aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal.
- Injecteer direct na het verwijderen van het naaldkapje en **altijd** binnen 5 minuten.

Zorg ervoor dat de naald **geen** oppervlak raakt.

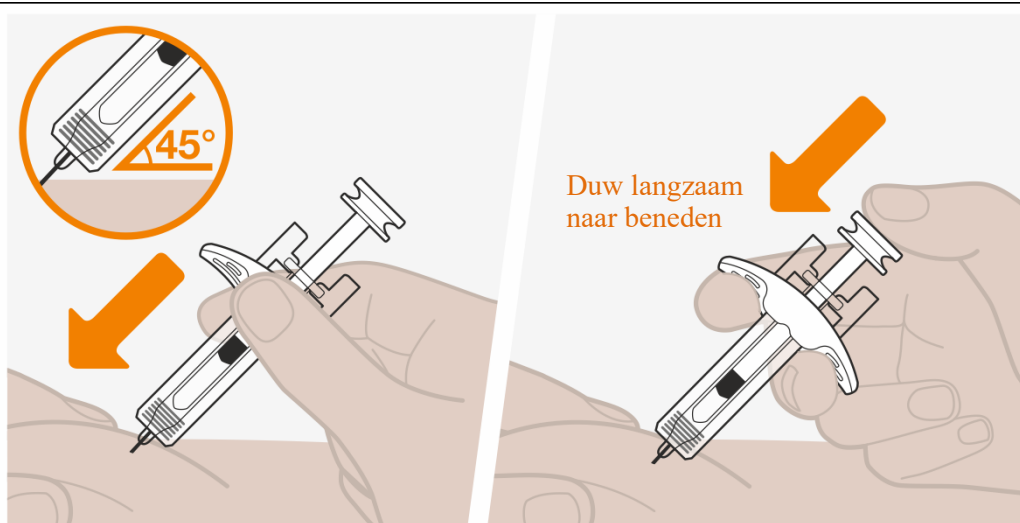
Raak de naald **niet** aan.

Raak in dit stadium de zuiger **niet** aan, omdat u dan per ongeluk vloeistof uit de spuit kan drukken, waardoor u niet de volledige dosis geeft.

Duw **geen** luchtballen uit de spuit.

Plaats het naaldkapje **niet** terug op de spuit. Dit zou een prikincident kunnen veroorzaken.

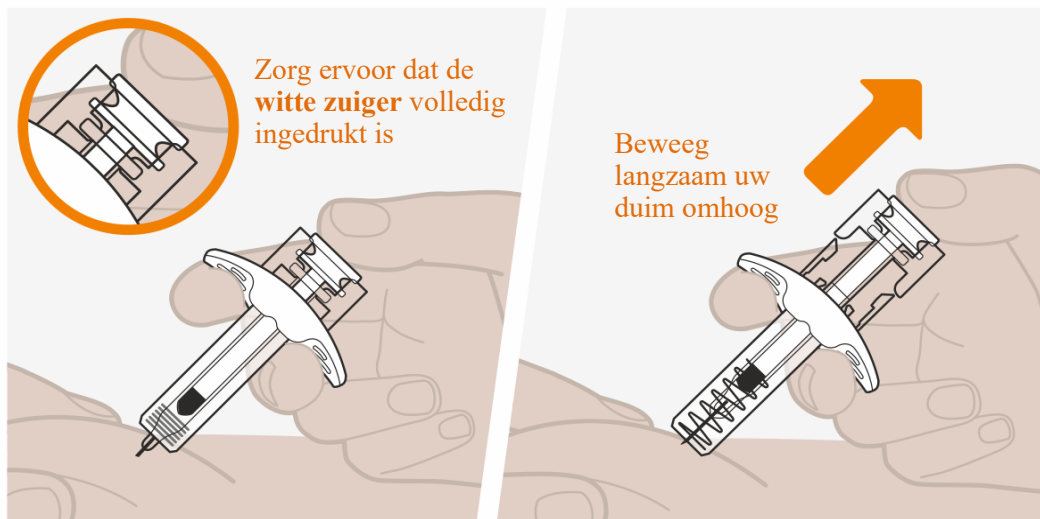
7. Start de injectie



- Gebruik uw vrije hand om de huid rond de injectieplaats samen te knijpen. Houd de huid samengeknepen tijdens de hele injectie.

- Breng de naald in de samengeknepen huid in, onder een hoek van 45°, zoals afgebeeld.
- Zet uw duim op de zuiger en plaats uw vingers op de witte vingergreep, zoals afgebeeld.
- Duw langzaam de zuiger naar beneden om de volledige dosis te injecteren.

8. Rond de injectie af



- Zorg ervoor dat de zuiger helemaal ingedrukt is, tot de stop de onderkant van de spuit bereikt en de oplossing helemaal geïnjecteerd is.
- Beweeg langzaam uw duim omhoog. Hierdoor zal de zuiger omhoog bewegen en de naald naar binnen getrokken worden (omhoog) in de schacht van de spuit.
- Laat de samengeknepen huid los, zodra de injectie afgerond is.
- U kunt een druppeltje bloed op de injectieplaats zien. Dit is normaal. Duw indien nodig even een wattenbolletje of gaasje op het gebied.
- Plaats het naaldkapje **niet** terug op de spuit.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Weggooiën

9. Gooi de gebruikte spuit weg

- Gooi de gebruikte spuit en het naaldkapje weg volgens de plaatselijke vereisten. Vraag indien nodig uw arts of apotheker om advies.
- **Houd de gebruikte spuiten en naaldkapjes buiten het zicht en bereik van kinderen.**

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nucala 100 mg poeder voor oplossing voor injectie mepolizumab

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Nucala bevat de werkzame stof **mepolizumab**, een *monoklonaal antilichaam*. Dit is een soort eiwit dat is ontwikkeld om gericht een specifieke stof in het lichaam te herkennen. Nucala wordt gebruikt voor de behandeling van **ernstig astma** en **EGPA** (eosinofiele granulomatose met polyangiitis) bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 6 jaar. Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van **CRSwNP** (chronische rinosinusitis met neuspoliepen) en **HES** (hypereosinofiel syndroom) bij volwassenen.

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

Ernstig eosinofiel astma

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

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

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

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

CRSwNP is een aandoening waarbij mensen te veel *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) hebben in het bloed en in het weefsel dat de neus en bijholten bedekt. Dit kan verschijnselen veroorzaken, zoals een verstopte neus en verlies van reuk, en vorming van zachte geleachtige zwellingen (die neuspoliepen worden genoemd) in de neus.

Dit middel verlaagt het aantal eosinofielen in het bloed en kan uw poliepen kleiner maken. Het verlicht uw neusverstopping en helpt een operatie voor neuspoliepen te voorkomen.

Dit middel kan ook helpen bij het verminderen van de behoefte aan *orale corticosteroïden* om uw verschijnselen onder controle te houden.

Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

EGPA is een aandoening waarbij mensen te veel *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) in het bloed en weefsel hebben en ook een vorm hebben van *vasculitis*. Dit houdt in dat de bloedvaten ontstoken zijn. Deze aandoening treft vooral de longen en bijholten, maar vaak ook andere organen zoals de huid, het hart en de nieren.

Dit middel kan deze verschijnselen van EGPA onder controle houden en een opvlamming vertragen. Dit middel kan ook helpen bij de verlaging van de dagelijkse dosis *orale corticosteroïden* die u nodig heeft om uw verschijnselen onder controle te houden.

Hypereosinofiel syndroom (HES)

Hypereosinofiel syndroom (HES) is een aandoening waarbij mensen een groot aantal *eosinofielen* (een soort witte bloedcel) in het bloed hebben. Deze cellen kunnen organen in het lichaam beschadigen, met name het hart, de longen, de zenuwen en de huid.

Dit middel helpt bij het verminderen van uw verschijnselen en bij het voorkomen van opvlammingen. Als u geneesmiddelen gebruikt die *orale corticosteroïden* worden genoemd, kan dit middel ook helpen bij de verlaging van de dagelijkse dosis die u nodig heeft om uw HES-verschijnselen/-opvlammingen onder controle te houden.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Verergering van de astma

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

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

Allergische reacties en reacties op de injectieplaats

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

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

Parasitaire infecties

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

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

Kinderen

Ernstig eosinofiel astma en EGPA

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen jonger dan 6 jaar** voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma of EGPA.

CRSwNP en HES

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij **kinderen of jongeren tot 18 jaar** voor de behandeling van CRSwNP of HES.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Andere geneesmiddelen voor de behandeling van astma, CRSwNP, EGPA of HES

- ✗ Stop niet plotseling met het gebruik** van uw huidige medicatie voor uw astma, CRSwNP, EGPA of HES wanneer u bent begonnen met Nucala. Deze geneesmiddelen (met name degene die *orale corticosteroiden* worden genoemd) moeten geleidelijk worden gestopt, onder direct toezicht van uw arts en afhankelijk van uw reactie op Nucala.

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Nucala bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Ernstig eosinofiel astma

Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder

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

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud

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

CRSwNP

Volwassenen

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

EGPA

Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren is 300 mg. U krijgt iedere 4 weken 3 injecties.

Kinderen van 6 tot 11 jaar oud

Kinderen die 40 kg of meer wegen:

De aanbevolen dosering is 200 mg. U krijgt iedere 4 weken 2 injecties.

Kinderen die minder dan 40 kg wegen:

De aanbevolen dosering is 100 mg. U krijgt iedere 4 weken 1 injectie.

De injectieplaatsen dienen ten minste 5 cm uit elkaar te zijn.

HES

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 300 mg. U krijgt iedere 4 weken 3 injecties.

De injectieplaatsen dienen ten minste 5 cm uit elkaar te zijn.

Wanneer toediening van een dosis Nucala wordt gemist

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

Stoppen van de behandeling met Nucala

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

Als uw symptomen erger worden wanneer u injecties met Nucala krijgt,

➔ bel uw arts.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Allergische reacties

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

Symptomen zijn onder andere:

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

- uitslag

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

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

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

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak:

komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- hoofdpijn

Vaak:

komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- luchtweginfectie met als symptomen onder meer hoesten en koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- urineweginfectie (bloed in urine, pijn bij het plassen en vaak plassen, koorts, pijn in de onderrug)
- pijn in de bovenbuik (maagpijn of ongemak in het bovenste gedeelte van de maag)
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- eczeem (jeukende, rode vlekken op de huid)
- reactie op de injectieplaats (pijn, roodheid, zwelling, jeuk en branderig gevoel van de huid dichtbij de plek waar de injectie is toegediend)
- rugpijn
- artralgie (gewrichtspijn)
- faryngitis (zere keel)
- nasale congestie (verstopte neus)

Soms:

komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- herpes zoster (gordelroos)

Zelden:

komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen

- ernstige allergische reacties (anafylaxie)

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

Na oplossen bevat elke ml oplossing 100 mg mepolizumab.

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

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

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ierland

Fabrikant

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, No 90

43056 San Polo di Torrile, Parma

Italië

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)33 2081100

produkt.info@gsk.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

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

7. Stapsgewijze instructies voor gebruik en het hanteren, oplossen en toedienen

Nucala wordt geleverd als een gelyofiliseerd wit poeder in een injectieflacon voor eenmalig gebruik en uitsluitend voor subcutane injectie. Reconstitutie moet uitgevoerd worden onder aseptische omstandigheden.

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

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor reconstitutie voor elke injectieflacon

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

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

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

Instructies voor toediening van de 100 mg dosering

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

Als meer dan één injectieflacon nodig is voor de toediening van de voorgeschreven dosis, herhaal stap 1 tot en met 3. Het wordt aangeraden dat er ten minste 5 cm tussen afzonderlijke injectieplaatsen zit.

Instructies voor toediening van de 40 mg dosering

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

Weggooiën

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

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor mepolizumab, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over herpes zoster en artralgie uit klinische studies, de literatuur en spontane gevallen, een nauw temporeel verband, een positieve de-challenge en gezien het aannemelijke werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen mepolizumab en herpes zoster en tussen mepolizumab en artralgie ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die mepolizumab bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor mepolizumab is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) mepolizumab bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.