

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver 1 ml ferdigfylt penn inneholder 100 mg mepolizumab.

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 1 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 100 mg mepolizumab.

Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg mepolizumab.

Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster, ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)
En klar til blakket, fargeløs til lys gul til lys brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlig eosinofil astma

Nucala er indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre (se pkt. 5.1).

Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Nucala er indisert som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider til behandling av voksne pasienter med alvorlig CRSwNP hvor behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA)

Nucala er indisert som tilleggsbehandling hos pasienter som er 6 år eller eldre og som har relapserende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA).

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Nucala er indisert som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nucala bør forskrives av leger som har erfaring i diagnostisering og behandling av alvorlig refraktær eosinofil astma, CRSwNP, EGPA eller HES.

Dosering

Alvorlig eosinofil astma

Voksne og ungdom fra 12 år og eldre

Anbefalt dose av mepolizumab er 100 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.

Barn fra 6 til 11 år

Anbefalt dose av mepolizumab er 40 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.

Nucala er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst en gang i året basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av kontroll med eksaserbasjoner.

CRSwNP

Voksne

Anbefalt dose av mepolizumab er 100 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.

Nucala er beregnet til langtidsbehandling. Det kan vurderes alternative behandlinger hos pasienter som ikke har vist respons på behandling av CRSwNP etter 24 uker. Enkelte pasienter med en initiell delvis respons kan se en forbedring ved fortsatt behandling utover 24 uker.

EGPA

Voksne og ungdom fra 12 år og eldre

Anbefalt dose av mepolizumab er 300 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.

Doseringen av mepolizumab hos barn og ungdom mellom 6 og 17 år som har EGPA ble støttet av modellering og simuleringsdata (se pkt. 5.2).

Barn fra 6 til 11 år som veier ≥ 40 kg

Anbefalt dose av mepolizumab er 200 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.

Barn fra 6 til 11 år som veier < 40 kg

Anbefalt dose av mepolizumab er 100 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.

Nucala er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst én gang i året basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av symptomkontroll. Hos pasienter som utvikler livstruende manifestasjoner av EGPA skal også behovet for fortsatt behandling vurderes, da det ikke har vært gjort studier på Nucala i denne populasjonen.

HES

Voksne

Anbefalt dose av mepolizumab er 300 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.

Nucala er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst én gang i året basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av symptomkontroll. Hos pasienter som utvikler livstruende manifestasjoner av HES skal også behovet for fortsatt behandling vurderes, da det ikke har vært gjort studier på Nucala i denne populasjonen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Alvorlig eosinofil astma

Barn fra 6 til 11 år

Nucala 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning og 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er egnet for administrering til denne populasjonen.

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn og 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er ikke indisert for administrering til denne gruppen.

Barn under 6 år

Sikkerhet og effekt av mepolizumab hos barn yngre enn 6 år er ennå ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data.

CRSwNP hos barn under 18 år

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år med CRSwNP har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

EGPA hos barn under 6 år

Sikkerhet og effekt av mepolizumab hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

HES hos barn under 18 år

Sikkerhet og effekt av mepolizumab hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn eller ferdigfylt sprøyte

Ferdigfylt penn eller ferdigfylt sprøyte skal kun brukes til subkutan injeksjon.

Nucala kan administreres selv av pasienten eller administreres av en omsorgsperson hvis deres helsepersonell bestemmer at det er hensiktsmessig og pasienten eller omsorgspersonen er opplært

i injeksjonsteknikker.

Hos barn i alderen 6 til 11 år skal administrering utføres av helsepersonell eller en opplært omsorgsperson.

For selvadministrering er de anbefalte injeksjonsstedene mage eller lår. En omsorgsperson kan også injisere Nucala i overarmen.

For doser som krever mer enn én injeksjon, anbefales det at hver injeksjon administreres minst 5 cm fra hverandre.

Utfyllende instruksjoner for subkutan administrering av Nucala i ferdigfylt penn eller ferdigfylt sprøyte er gitt under instruksjoner for bruk i pakningsvedlegget.

Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Den ferdigfylte sprøyten skal kun brukes til subkutan injeksjon.

Nucala skal administreres av helsepersonell eller en omsorgsperson. Det kan administreres av en omsorgsperson hvis helsepersonell bestemmer at det er hensiktsmessig, og omsorgspersonen er opplært i injeksjonsteknikker.

De anbefalte injeksjonsstedene er overarm, mage eller lår.

Fullstendige instruksjoner for subkutan administrasjon av Nucala i en ferdigfylt sprøyte er gitt i bruksanvisningen i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batch-nummer til administrert legemiddel protokollføres.

Astmaeksaserbasjoner

Mepolizumab skal ikke brukes til å behandle akutte astmaeksaserbasjoner.

Astmarelaterte symptomer eller eksaserbasjoner kan forekomme under behandling. Pasienter bør instrueres om å kontakte lege dersom deres astma fortsetter å være ukontrollert eller blir verre etter behandlingsstart.

Kortikosteroider

Brå seponering av kortikosteroider etter oppstart av behandling med mepolizumab er ikke anbefalt. Hvis reduksjon av kortikosteroider er nødvendig, bør dette skje gradvis og veiledet av lege.

Overfølsomhet og reaksjoner relatert til administrering

Akutte og forsinkede systemiske reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaksi, urtikaria, angioødem, utslett, bronkospasme, hypotensjon), har forekommet etter administrering av mepolizumab. Slike reaksjoner oppstår vanligvis innen noen timer etter administrering, men kan i noen tilfeller oppstå senere (dvs. typisk etter flere dager). Disse reaksjonene kan komme for første gang etter langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Hvis en overfølsomhetsreaksjon oppstår må passende

klinisk indikert behandling initieres.

Parasittære infeksjoner

Eosinofiler kan være involvert i den immunologiske responsen på visse helmintinfeksjoner. Pasienter med preeksisterende helmintinfeksjoner bør behandles for dette før oppstart av mepolizumab. Dersom pasienter blir infisert under behandling med mepolizumab, og ikke responderer på anti-helminthbehandling, bør midlertidig seponering av mepolizumab vurderes.

Organtruende eller livstruende EGPA

Nucala har ikke blitt undersøkt hos pasienter med organtruende eller livstruende manifestasjoner av EGPA (se pkt. 4.2).

Livstruende HES

Nucala har ikke blitt undersøkt hos pasienter med livstruende manifestasjoner av HES (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dose, dvs. er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Cytokrom P450-enzym, efflukspumper og proteinbindende mekanismer er ikke involvert i eliminering av mepolizumab. Økte nivåer av pro-inflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-6) er vist å hemme dannelsen av CYP450-enzym og legemiddeltransportører, via interaksjon med sine tilhørende reseptorer på hepatocytter. Økning av systemiske pro-inflammatoriske markører ved alvorlig refraktær eosinofil astma er imidlertid minimal, og det finnes ikke bevis for at IL-5-reseptor alfa uttrykkes på hepatocytter. Potensialet for interaksjoner med mepolizumab betraktes derfor som lavt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er en begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av mepolizumab hos gravide kvinner.

Mepolizumab krysser placentabarrieren hos aper. Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulige skadelige effekter på fostre hos mennesker er ukjent.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Nucala under graviditet. Administrering av Nucala til gravide kvinner bør kun vurderes dersom forventet nytte for moren er større enn potensiell risiko for fosteret.

Amming

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende utskillelse av mepolizumab i morsmelk hos mennesker. Mepolizumab ble imidlertid utskilt i melk hos cynomolgusaper i konsentrasjoner under 0,5 % av det som ble påvist i plasma.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Nucala skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen humane fertilitetsdata. Studier på dyr viste ingen negative effekter av anti-IL5-behandling på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nucala har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Alvorlig eosinofil astma

I placebo-kontrollerte studier hos voksne og ungdom med alvorlig refraktær eosinofil astma var hodepine (20%), reaksjoner på injeksjonsstedet (8%) og ryggsmarter (6%) de mest vanlige rapporterte bivirkningene under behandlingen.

CRSwNP

I en placebo-kontrollert studie hos pasienter med CRSwNP var hodepine (18 %) og ryggsmarter (7 %) de mest vanlige rapporterte bivirkningene under behandlingen.

EGPA

I en placebo-kontrollert studie hos pasienter med EGPA var hodepine (32 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (15 %) og ryggsmarter (13 %) de mest vanlige rapporterte bivirkningene under behandlingen. Systemiske allergiske/overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 4% av pasienter med EGPA.

HES

I en placebo-kontrollert studie hos pasienter med HES var hodepine (13 %), urinveisinfeksjon (9 %), reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi (7 % hver) de mest vanlige rapporterte bivirkningene under behandling.

Bivirkningstabell

I tabellen under presenteres bivirkningene fra placebo-kontrollerte alvorlig eosinofil astma studier fra pasienter som fikk mepolizumab 100 mg subkutan (s.c.) (n=263), fra en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert 52-ukers studie hos pasienter med CRSwNP som fikk mepolizumab 100 mg s.c. (n=206), hos pasienter med EGPA som fikk mepolizumab 300 mg s.c. (n=68), i en 32-ukers dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie hos pasienter med HES som fikk mepolizumab 300 mg s.c. (n=54), og fra spontane rapporter etter markedsføring. Sikkerhetsdata er også tilgjengelig fra åpne oppfølgingsstudier hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet gjennomsnittlig i 2,8 år (variasjon 4 uker til 4,5 år). Sikkerhetsprofilen til mepolizumab hos HES-pasienter (n = 102) som deltok i en 20-ukers åpen forlengelsesstudie, var lik sikkerhetsprofilen til pasienter i den terapeutisk bekreftende, placebo-kontrollerte studien.

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nedre luftveisinfeksjon Urinveisinfeksjon Faryngitt Herpes zoster**	Vanlig Mindre vanlig
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner (systemisk allergisk)* Anafylaksi**	Vanlig Sjelden
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nesetetthet	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Smerter i øvre del av magen	Vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Eksem	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter Artralgi**	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner relatert til administrering (systemisk ikke-allergisk)*** Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet Pyreksi	Vanlig

* Systemiske reaksjoner inkludert overfølsomhet har blitt rapportert med samlet forekomst sammenlignbar med den som sees ved placebo i studiene på alvorlig eosinofil astma. For eksempler på assosierte manifestasjoner som er rapportert og beskrivelse av tid før debut, se pkt. 4.4.

** Fra spontanrapportering etter markedsføring

*** De vanligste manifestasjonene assosiert med rapporterte systemiske ikke-allergiske reaksjoner relatert til administrering hos pasienter i studiene på alvorlig eosinofil astma var utslett, flushing og myalgi. Disse manifestasjonene ble rapportert sjelden, og hos <1 % av pasientene som fikk mepolizumab 100 mg subkutant.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Systemiske reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner ved CRSwNP

I den placebokontrollerte 52-ukers studien ble det rapportert om systemiske allergiske (overfølsomhet type I) reaksjoner hos 2 pasienter (< 1 %) i gruppen som fikk mepolizumab 100 mg, men ikke hos pasienter i placebogruppen. Det ble ikke rapportert om andre systemiske reaksjoner i gruppen som fikk mepolizumab 100 mg, men hos 1 pasient (< 1 %) i placebogruppen.

Systemiske reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner ved EGPA

I den placebokontrollerte 52-ukers studien var prosentandelen av pasienter som opplevde systemiske (allergiske og ikke-allergiske) reaksjoner, 6 % i gruppen som fikk mepolizumab 300 mg, og 1 % i placebogruppen. Systemiske allergiske/overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 4 % av pasientene i gruppen som fikk mepolizumab 300 mg, og 1 % av pasientene i placebogruppen. Systemiske ikke-allergiske reaksjoner (angioødem) ble rapportert hos 1 pasient (1 %) i gruppen som fikk mepolizumab 300 mg, og ingen pasienter i placebogruppen.

Systemiske reaksjoner inkludert overfølsomhetsreaksjoner ved HES

I den 32-ukers placebokontrollerte studien ble det rapportert om en systemisk (annen) reaksjon hos 1 pasient (2 %) i gruppen som fikk 300 mg mepolizumab (multifokal hudreaksjon), men ikke hos noen pasienter i placebogruppen.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

Alvorlig eosinofil astma

I placebo-kontrollerte studier var forekomsten av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet etter administrering av mepolizumab 100 mg subkutant og placebo henholdsvis 8 % og 3 %. Ingen av disse hendelsene var alvorlige, de var milde til moderate i intensitet, og de fleste gikk over i løpet av få dager. Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet forekom hovedsakelig ved behandlingsstart og ved de første 3 injeksjonene, med færre rapporter ved påfølgende injeksjoner. De vanligste manifestasjonene rapportert ved disse hendelsene inkluderte smerte, erytem, hevelse, kløe og en brennende følelse.

CRSwNP

I den placebokontrollerte studien forekom det lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. erytem, pruritus) hos 2 % av pasienter som fikk mepolizumab 100 mg, sammenlignet med < 1 % hos pasienter som fikk placebo.

EGPA

I den placebokontrollerte studien forekom det lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerter, erytem, hevelse) hos 15 % av pasienter som fikk mepolizumab 300 mg, sammenlignet med 13 % hos pasienter som fikk placebo.

HES

I den placebokontrollerte studien forekom det lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. svie, kløe) hos 7 % av pasienter som fikk mepolizumab 300 mg, sammenlignet med 4 % hos pasienter som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon

Alvorlig eosinofil astma

Trettisyv ungdommer (12-17 år) deltok i 4 placebo-kontrollerte studier (25 behandlet med mepolizumab intravenøst eller subkutant) av 24 til 52 ukers varighet. Trettiseks pediatriske pasienter (6-11 år) fikk mepolizumab subkutant i 12 uker i en åpen studie uten kontrollgruppe. Etter et behandlingsavbrudd på 8 uker, fikk 30 av disse pasientene mepolizumab i ytterligere 52 uker. Sikkerhetsprofilen var lik den sett hos voksne. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert.

HES

Fire ungdommer i alderen fra 12 til 17 år deltok i den placebokontrollerte studien 200622. Én ungdom fikk 300 mg mepolizumab og 3 ungdommer fikk placebo i 32 uker. Alle 4 ungdommene fortsatte i en 20-ukers åpen forlengelsesstudie 205203 (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på opptil 1500 mg har i en klinisk studie blitt administrert intravenøst til pasienter med eosinofil sykdom uten tegn til doserelatert toksisitet.

Det er ingen spesifikk behandling for overdosering med mepolizumab. Dersom overdosering forekommer bør pasienten gis støttende behandling og overvåkes etter behov.

Ytterligere behandling bør følge klinisk indikasjon eller anbefaling fra Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, andre systemiske midler ved obstruktiv lungesykdom, ATC-kode: R03DX09

Virkningsmekanisme

Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG1, kappa), som bindes til humant interleukin-5 (IL-5) med høy affinitet og selektivitet. IL-5 er det viktigste cytokinet ansvarlig for vekst og differensiering, rekruttering, aktivering og overlevelse av eosinofiler. Mepolizumab hemmer bioaktiviteten til IL-5 med nanomolar potens, ved å blokkere binding av IL-5 til alfa-kjeden av IL-5-reseptorkomplekset som blir uttrykt på overflaten til eosinofile celler. Dermed hemmes IL-5-signaler, og produksjon og overlevelse av eosinofiler reduseres.

Farmakodynamiske effekter

Alvorlig eosinofil astma

Hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (voksne/ungdom), etter en dose på 100 mg administrert subkutant hver fjerde uke i 32 uker, ble eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline på 290 celler/mikroliter, til 40 celler/mikroliter ved uke 32 (n=182). Dette tilsvarer en reduksjon på 84 % sammenlignet med placebo. Reduksjonen av eosinofile celler i blod i denne størrelsesorden ble opprettholdt hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i en median tid på 2,8 år (variasjon 4 uker til 4,5 år) i åpne oppfølgingsstudier. Hos barn mellom 6 og 11 år med alvorlig refraktær eosinofil astma som fikk mepolizumab subkutant hver 4. uke i 52 uker, var eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline til uke 52 på 306 (n=16) til 48 (n=15) etter 40 mg dose (for vekt < 40 kg). Tilsvarende var reduksjon etter 100 mg dose og 331 til 44 celler/mikroliter (n=10) (for vekt ≥ 40 kg) på henholdsvis 85 % og 87 %. Hos voksne, ungdom og barn ble reduksjon i denne størrelsesorden observert innen 4 ukers behandling.

CRSwNP

Hos pasienter med CRSwNP som fikk mepolizumab 100 mg administrert subkutant hver fjerde uke i 52 uker, ble eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline til uke 52 på 390 (n = 206) til 60 celler/mikroliter (n = 126). Dette tilsvarer en reduksjon i geometrisk gjennomsnitt på 83 % sammenlignet med placebo. Reduksjon i denne størrelsesorden ble observert innen 4 ukers behandling og ble opprettholdt gjennom behandlingsperioden på 52 uker.

EGPA

Hos pasienter med EGPA, etter en dose på 300 mg administrert hver fjerde uke i 52 uker, ble eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline på 177 celler/mikroliter (n = 68), til 38 celler/mikroliter (n = 64) ved uke 52. Det var en reduksjon i geometrisk gjennomsnitt på 83 % sammenlignet med placebo, og reduksjon i denne størrelsesorden ble observert innen 4 ukers behandling,

HES

Hos pasienter med HES (voksne/ungdommer), etter en dose på 300 mg administrert subkutant hver fjerde uke i 32 uker, ble det observert en reduksjon av eosinofile celler i blod innen 2 ukers behandling. Ved uke 32 ble eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline på 1460 (n = 54) celler/mikroliter til 70 celler/mikroliter (n = 48), og det ble observert en reduksjon

i geometrisk gjennomsnitt på 92 % sammenlignet med placebo. Reduksjon i denne størrelsesordenen ble opprettholdt i ytterligere 20 uker hos pasienter som fortsatte med mepolizumab behandlingen i den åpne forlengelsesstudien.

Immunogenisitet

Alvorlig eosinofil astma, CRSwNP, EGPA og HES

I samsvar med de potensielt immunogene egenskapene til protein- og peptidterapeutika, kan det forekomme at pasienter utvikler antistoffer mot mepolizumab som følge av behandlingen. I de placebokontrollerte studiene hadde 15 av 260 (6%) voksne og ungdom med alvorlig refraktær eosinofil astma behandlet med en 100 mg dose, 6 av 196 (3 %) voksne med CRSwNP behandlet med en 100 mg dose, 1 av 68 (< 2 %) av voksne med EGPA behandlet med 300 mg dose og 1 av 53 voksne (2 %) med HES behandlet med 300 mg mepolizumab subkutant, detekterbare antistoffer mot mepolizumab etter å ha fått minst én dose.

Immunogenisetsprofilen for mepolizumab hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i en median tid på 2,8 år (variasjon 4 uker til 4,5 år) eller hos HES-pasienter (n = 102) behandlet i 20 uker i åpne oppfølgingsstudier var lik de observert i placebo-kontrollerte studier.

2/35 (6%) av barn mellom 6 og 11 år med alvorlig refraktær astma hadde detekterbare antistoffer mot mepolizumab etter enten 40 mg SC (for en vekt < 40 kg) eller 100 mg SC (for en vekt ≥ 40 kg) etter å ha fått minst én dose av mepolizumab under den korte oppstartsfasen av studien. Ingen barn hadde detekterbare antistoffer mot mepolizumab under den langsiktige fasen av studien. Nøytraliserende antistoffer ble påvist hos én voksen pasient med alvorlig refraktær eosinofil astma, men ikke hos noen pasienter med CRSwNP, EGPA eller HES. Antistoffer mot mepolizumab hadde ikke merkbar påvirkning på mepolizumabs farmakokinetikk og farmakodynamikk hos flertallet av pasientene, og det var ingen tegn på korrelasjon mellom antistofftitre og endring i eosinofiltall i blod.

Klinisk effekt

Alvorlig eosinofil astma

Effekten av mepolizumab i behandlingen av en gruppe pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma ble evaluert i 3 randomiserte, dobbelt-blinde, kliniske studier med parallelle grupper, med varighet fra 24-52 uker hos pasienter fra 12 år og oppover. Disse pasientene var enten ukontrollerte (minst to alvorlige eksaserbasjoner i de foregående 12 månedene) på sin eksisterende behandling, inkludert minst høydose inhalasjonskortikosteroider (ICS), i tillegg til annen vedlikeholdsbehandling, eller var avhengige av systemiske kortikosteroider. Annen vedlikeholdsbehandling inkluderte langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister (LABA), leukotrienhemmere, langtidsvirkende muskarinreseptorantagonister (LAMA), teofyllin og orale kortikosteroider (OCS).

De to studiene på eksaserbasjoner, MEA112997 og MEA115588, inkluderte totalt 1192 pasienter, 60 % kvinner, og gjennomsnittsalderen var 49 år (variasjon: 12-82). Andelen av pasienter på OCS vedlikeholdsbehandling var henholdsvis 31 % og 24 %. Pasienter måtte ha hatt to eller flere alvorlige astmaeksaserbasjoner som krevde oral eller systemisk kortikosteroidbehandling de siste 12 månedene og redusert lungefunksjon ved baseline (pre-bronkodilatator FEV₁ <80 % hos voksne og <90 % hos ungdom). Gjennomsnittlig antall eksaserbasjoner i det foregående året var 3,6 og gjennomsnittlig estimert pre-bronkodilatator FEV₁ var 60 %. Pasientene ble stående på sin eksisterende astmabehandling under studiene.

Den orale kortikosteroid-reduserende studien MEA115575 inkluderte totalt 135 pasienter (55 % kvinner; gjennomsnittsalder 50 år) som sto på daglig OCS-behandling (5-35 mg daglig), og høydose ICS i tillegg til en annen vedlikeholdsbehandling.

Dosebestemmende effektstudie MEA112997 (DREAM)

I MEA112997, en 52 ukers randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert multisenterstudie med parallelle grupper hos 616 pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma, reduserte mepolizumab klinisk signifikante astmaeksaserbasjoner (definert som forverring av astma med behov for orale/systemiske kortikosteroider og/eller sykehusinnleggelse og/eller legevaktbesøk) signifikant når administrert intravenøst i doser på 75 mg, 250 mg eller 750 mg, sammenlignet med placebo (se tabell 1).

Tabell 1: Frekvens av klinisk signifikante eksaserbasjoner ved uke 52 i "intent to treat"-populasjonen

	Intravenøs mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,24	1,46	1,15	2,40
Prosentvis reduksjon	48 %	39 %	52 %	
Frekvensratio (95 % KI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-verdi	<0,001	<0,001	<0,001	-

Reduksjon av eksaserbasjoner MEA115588 (MENSA)-studie

MEA115588 var en randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert multisenterstudie med parallelle grupper som evaluerte effekt og sikkerhet av mepolizumab som tilleggsbehandling hos 576 pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma, definert som eosinofiltall i perifert blod ≥ 150 celler/mikroliter ved behandlingsstart eller ≥ 300 celler/mikroliter innenfor de siste 12 månedene.

Pasienter fikk mepolizumab 100 mg subkutant, mepolizumab 75 mg intravenøst, eller placebo én gang hver 4. uke i 32 uker. Det primære endepunktet var frekvens av klinisk signifikante astmaeksaserbasjoner, og reduksjonen i begge mepolizumab-gruppene var statistisk signifikant ($p < 0,001$) sammenlignet med placebo. Tabell 2 viser resultatene for primære og sekundære endepunkter for pasienter behandlet med mepolizumab subkutant eller placebo.

Tabell 2: Resultater for primære og sekundære endepunkter ved uke 32 i "intent to treat"-populasjonen (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subkutant) n=194	Placebo n=191
Primært endepunkt		
Frekvens av klinisk signifikante eksaserbasjoner		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,83	1,74
Prosentvis reduksjon	53 %	-
Frekvensratio (95 % KI)	0,47 (0,35, 0,64)	
p-verdi	<0,001	
Sekundære endepunkter		
Frekvens av eksaserbasjoner som har krevd sykehusinnleggelse/legevaktbesøk		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,08	0,20
Prosentvis reduksjon	61 %	-
Frekvensratio (95 % KI)	0,39 (0,18, 0,83)	
p-verdi	0,015	
Frekvens av eksaserbasjoner som har krevd sykehusinnleggelse		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,03	0,10
Prosentvis reduksjon	69 %	

	Mepolizumab 100 mg (subkutant) n=194	Placebo n=191
Frekvensratio (95 % KI)	0,31 (0,11, 0,91)	
p-verdi	0,034	
Pre-bronkodilatator FEV₁ (ml) i uke 32		
Baseline (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Gjennomsnittlig forandring fra baseline (SE)	183 (31)	86 (31)
Forskjell (mepolizumab vs. placebo)	98	
95 % KI	(11, 184)	
p-verdi	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uke 32		
Baseline (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Gjennomsnittlig forandring fra baseline (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Forskjell (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95 % KI	(-10,2, -3,8)	
p-verdi	<0,001	

Reduksjon i frekvens av eksaserbasjoner sortert etter baseline eosinofiltall

Tabell 3 viser resultater fra en kombinert analyse av de to eksaserbasjonsstudiene (MEA112997 og MEA115588) sortert etter baseline eosinofiltall. Frekvensen av eksaserbasjoner i placebogruppen økte ved økende eosinofiltall i blod ved baseline. Reduksjonen ved behandling med mepolizumab var større hos pasienter med høyere eosinofiltall i blod.

Tabell 3: Kombinert analyse av frekvensen av klinisk signifikante eksaserbasjoner sortert etter baseline eosinofiltall i blod hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. n=538	Placebo n=346
MEA112997+MEA115588		
<150 celler/mikroliter		
n	123	66
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150 til <300 celler/mikroliter		
n	139	86
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300 til <500 celler/mikroliter		
n	109	76
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥500 celler/mikroliter		
n	162	116
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Studie på reduksjon i oral kortikosteroid-dose MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 evaluerte effekten av mepolizumab 100 mg subkutant på reduksjon av behov for vedlikeholdsbehandling med orale kortikosteroider (OCS) samtidig som astmakontrollen ble beholdt hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma. Pasienter hadde eosinofiltall i blod ≥ 150 /mikroliter ved baseline eller eosinofiltall i blod ≥ 300 /mikroliter i de 12 månedene før screening. Pasienter fikk administrert mepolizumab eller placebo én gang hver fjerde uke i behandlingsperioden. De ble stående på sin eksisterende astmabehandling under studien, med unntak av OCS-dosen, som ble redusert hver fjerde uke under OCS-reduksjonsfasen (uke 4-20) så lenge astmakontrollen var opprettholdt.

Totalt 135 pasienter ble inkludert. Gjennomsnittsalder var 50 år, 55 % var kvinner og 48 % hadde stått på oral steroidebehandling i minst fem år. Gjennomsnittlig prednisonekvivalent dose ved baseline var omtrent 13 mg per dag.

Det primære endepunktet var prosentvis reduksjon i daglig OCS-dose (uke 20-24) ved definerte dosereduksjonskategorier (se tabell 4), samtidig som astmakontroll ble opprettholdt. Forhåndsdefinerte kategorier inkluderte fra 90-100 % reduksjon, ned til ingen reduksjon i prednisondosen fra slutten av optimeringsfasen. Sammenligningen mellom mepolizumab og placebo var statistisk signifikant ($p=0,008$).

Tabell 4: Resultater for primært og sekundære endepunkter i MEA115575

	"Intent to treat" (ITT)-populasjonen	
	Mepolizumab 100 mg (subkutant) n=69	Placebo n=66
Primært endepunkt		
Prosentvis reduksjon i OCS fra baseline (uke 20-24)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - <90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - <75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
>0 % - <50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Ingen reduksjon i OCS/mangel på astmakontroll/pasient trukket seg fra behandling	25 (36 %)	37 (56 %)
Oddsratio (95 % KI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-verdi	0,008	
Sekundære endepunkter (uke 20-24)		
Reduksjon i daglig OCS-dose til 0 mg/dag	10 (14 %)	5 (8 %)
Oddsratio (95 % KI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-verdi	0,414	
Reduksjon i daglig OCS-dose til ≤ 5 mg/dag	37 (54 %)	21 (32 %)
Oddsratio (95 % KI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-verdi	0,025	
Median % reduksjon i daglig OCS-dose fra baseline (95 % KI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Median forskjell (95 % KI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-verdi	0,007	

Åpne oppfølgingsstudier på alvorlig refraktær eosinofil astma MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) og 201312 (COSMEX)

Den langsiktige effektprofilen av mepolizumab hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i en median tid på 2,8 år (variasjon 4 uker til 4,5 år) i åpne oppfølgingsstudier MEA115666, MEA115661 og 201312 var generelt i samsvar med de 3 placebo-kontrollerte studiene.

Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Studie 205687 (SYNAPSE) var en 52-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som evaluerte 407 pasienter i alderen 18 år og eldre med CRSwNP.

Pasienter som deltok i studien, måtte ha hatt neseobstruksjon med VAS-symptomskår (VAS – visuell analog skala) på > 5 av en maksimumsskår på 10, en total VAS-symptomskår på > 7 av en maksimumsskår på 10 og en endoskopisk bilateral NP-skår på ≥ 5 av en maksimumsskår på 8 (med en minimumsskår på 2 i hver nesehule). Pasientene måtte også ha hatt en historie med minst én tidligere operasjon for nesepolyper de foregående 10 årene.

De viktigste baseline karakteristikker inkluderte total endoskopisk NP-skår, gjennomsnitt (SD) 5,5 (1,29), VAS-skår for neseobstruksjon, gjennomsnitt (SD) 9,0 (0,83), total VAS-symptomskår, gjennomsnitt (SD) 9,1 (0,74), VAS-skår for tap av luktesans, gjennomsnitt (SD) 9,7 (0,72) og Sinonasal utfallstest (SNOT-22) gjennomsnitt (SD) 64,1 (18,32). Geometrisk gjennomsnitt for antall eosinofiler var 390 celler/mikrol (95% KI: 360, 420). I tillegg hadde 27% av pasientene aspirin forverret respiratorisk sykdom (AERD) og 48% av pasientene hadde minst 1 OCS behandlingskur for CRSwNP i løpet av de foregående 12 måneder.

Pasientene fikk en 100 mg dose med mepolizumab eller placebo, administrert subkutant hver 4. uke, i tillegg til en bakgrunnsbehandling med intranasale kortikosteroider.

De ko-primære endepunktene var endring fra baseline i total endoskopisk NP-skår ved uke 52 og endring fra baseline i VAS-skår for gjennomsnittlig neseobstruksjon i uke 49–52. Det viktigste sekundære endepunktet var tiden til første NP-kirurgi inntil uke 52 (kirurgi ble definert som enhver prosedyre med instrumenter som førte til innsnitt i og fjerning av vev [f.eks. polypektomi] i nesehulen). Pasienter som fikk mepolizumab, opplevde en statistisk signifikant større forbedring (reduksjon) i total endoskopisk NP-skår ved uke 52 og i VAS-skår for neseobstruksjon i uke 49–52 sammenlignet med pasienter som fikk placebo, og alle sekundære endepunkter var statistisk signifikante til fordel for mepolizumab (se tabell 5 og figur 1).

Tabell 5: Sammendrag av resultater for primære og sekundære endepunkter (intent to treat-populasjon)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Ko-primære endepunkter		
Total endoskopisk skår ved uke 52 ^a		
Median skår ved baseline (min., maks.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Median endring fra baseline	0,0	-1,0
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥ 1-poengs forbedring, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2-poengs forbedring, n (%)	26 (13)	74 (36)
VAS-skår for neseobstruksjon (uke 49 til 52) ^a		
Median skår ved baseline (min., maks.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Median endring fra baseline	-0,82	-4,41
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
> 1-poengs forbedring, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3-poengs forbedring, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Ko-primære endepunkter		
Total endoskopisk skår ved uke 52^a		
Viktig sekundært endepunkt		
Tid til første operasjon av nesepolypper		
Deltakere med operasjon	46 (23)	18 (9)
Hasardratio (mepolizumab/placebo) (95 % KI) ^c		0,43 (0,25; 0,76)
p-verdi ^c		0,003
Andre sekundære endepunkter		
Total VAS-skår (uke 49–52)^a		
Median skår ved baseline (min., maks.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Median endring fra baseline	-0,90	-4,48
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5-poengs forbedring (%) ^f	40	64
Total SNOT-22-skår ved uke 52^{a, g}		
n	198	205
Median skår ved baseline (min., maks.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Median endring fra baseline	-14,0	-30,0
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥ 28-poengs forbedring (%) ^f	32	54
Pasienter som trengte systemiske kortikosteroider for nesepolypper inntil uke 52		
Antall pasienter med ≥ 1 kur	74 (37)	52 (25)
Oddsratio vs. placebo (95 % KI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-verdi ^h		0,020
Sammensatt VAS-skår – nesesymptomer (uke 49–52)^{a, i}		
Median skår ved baseline (min., maks.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Median endring fra baseline	-0,89	-3,96
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2-poengs forbedring (%) ^f	40	66
VAS-skår for tap av luktesans (uke 49–52)^a		
Median skår ved baseline (min., maks.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Median endring fra baseline	0,00	-0,53
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3-poengs forbedring (%) ^f	19	36

^a Pasienter med nesekirurgi/sinusplastikk før besøk ble tildelt sin verste observerte skår før nesekirurgien/sinusplastikken. De som trakk seg fra studien uten nesekirurgi/sinusplastikk, ble tildelt sin verste observerte skår før de trakk seg fra studien.

^b Basert på Wilcoxon's rangeringssumtest.

^c Kvantil regresjon med kovarianter av behandlingsgruppe, geografisk område, skår ved baseline og log(e) mengde eosinofiler i blod ved baseline.

^d En tre poengs forbedring i VAS for neseobstruksjon indikerer en betydningsfull endring hos enkelt pasienter

^e Beregnet ut fra Cox proporsjonal hasardmodell med kovariater av behandlingsgruppe, geografisk område, total endoskopisk skår (sentralt avlest) ved baseline, VAS for neseobstruksjon ved baseline, log(e) mengde eosinofiler i blod ved baseline og antall tidligere operasjoner (1, 2, > 2 som ordinal).

^f Terskel for forbedring har blitt funnet å være en betydningsfull endring hos enkelt pasienter ved denne vurderingen.

^g Forbedring observert på alle 6 områder med symptomer og følger knyttet til CRSwNP.

^h Analyse ved bruk av en logistisk regresjonsmodell med kovariatene behandlingsgruppe, geografisk område, antall OCS-kurer for NP de siste 12 måneder (0, 1, > 1 som ordinal), total

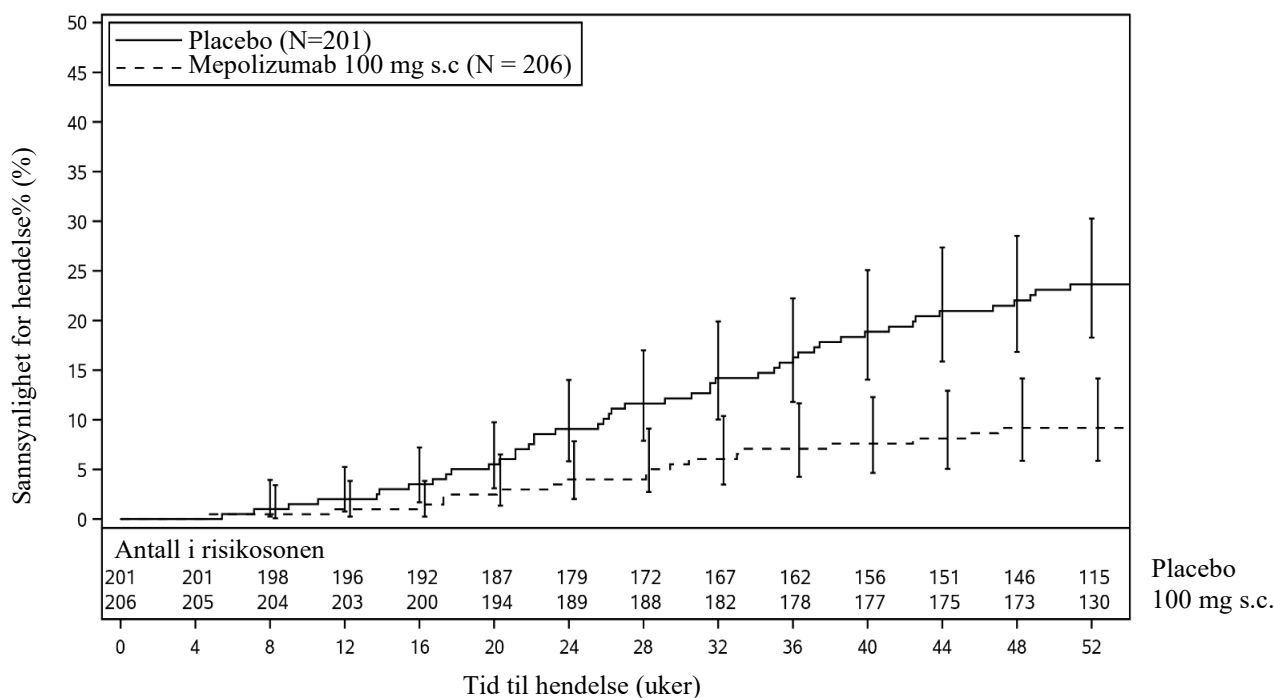
endoskopisk NP-skår (sentralt avlest) ved baseline, VAS-skår for neseobstruksjon ved baseline og log(e) mengde eosinofiler i blod ved baseline.

ⁱ S sammensatt VAS-skår for neseobstruksjon, neseseekret, slim i halsen og tap av luktesans.

Tid til første NP-operasjon

I løpet av behandlingsperioden på 52 uker hadde pasientene i mepolizumabgruppen lavere sannsynlighet for å gjennomgå NP-operasjon enn pasientene i placebogruppen. Risikoen for operasjon i behandlingsperioden var signifikant lavere hos pasienter som ble behandlet med mepolizumab (57 %), sammenlignet med de som fikk placebo (hasardratio: 0,43; 95 % KI 0,25, 0,76; $p = 0,003$).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for tid til første NP-operasjon



En post-hoc-analyse av andelen pasienter med operasjon viste 61 % reduksjon i sannsynligheten for kirurgi sammenlignet med placebo (OR: 0,39, 95 % KI: 0,21, 0,72; $p = 0,003$).

CRSwNP-pasienter med komorbid astma

Hos 289 (71 %) pasienter med komorbid astma viste forhåndsspesifiserte analyser en forbedring i ko-primære endepunkter tilsvarende den som ble observert i den totale populasjonen hos pasienter som fikk mepolizumab 100 mg, sammenlignet med placebo. Hos disse pasientene var det i tillegg en større forbedring fra baseline ved uke 52 når det gjaldt astmakontroll, målt ved hjelp av astmakontrollspørreskjemaet (ACQ-5), med mepolizumab 100 mg sammenlignet med placebo (median endring [Q1, Q3] på henholdsvis -0,80 [-2,20; 0,00] og 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA)

MEA115921 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 52-ukers studie som evaluerte 136 voksne pasienter med EGPA med en historie av relapserende eller refraktær sykdom, og som fikk stabil behandling med orale kortikosteroider (OCS; prednisolon/prednison $\geq 7,5$ til ≤ 50 mg/dag), med eller uten stabil immunosuppressiv behandling (unntatt cyklofosamid). Det var tillatt å gi annen anbefalt tilleggsbehandling under studien. Femtite prosent ($n = 72$) fikk i tillegg samtidig stabil immunosuppressiv behandling. Pasienter med organtruende eller livstruende EGPA ble utelukket fra studien MEA115921.

Pasientene fikk enten en 300 mg dose med mepolizumab eller placebo administrert subkutant hver

4. uke i tillegg til sin fast behandling med prednisolon/prednison med eller uten immunsupprimerende behandling. Dosen med orale kortikosteroider ble gradvis redusert etter utprøvers vurdering.

Remisjon

De ko-primære endepunktene var den totale remisjonsvarigheten, definert som en BVAS-skår (Birmingham Vasculitis Activity Score) = 0 pluss dose med prednisolon/prednison ≤ 4 mg/dag, og andelen pasienter i remisjon ved både uke 36 og uke 48 av behandlingen. BVAS = 0 representerer ingen aktiv vaskulitt.

Sammenlignet med placebo oppnådde pasienter som fikk 300 mg mepolizumab betydelig mer samlet remisjonstid. I tillegg oppnådde en betydelig høyere andel av pasientene som fikk 300 mg mepolizumab remisjon ved både uke 36 og uke 48, sammenlignet med de som fikk placebo (tabell 6).

For begge ko-primære endepunkter ble den gunstige effekten observert etter behandling med 300 mg mepolizumab uavhengig av om pasientene fikk immunsupprimerende behandling i tillegg til fast behandlingen med kortikosteroider, sammenlignet med de som fikk placebo.

Ved anvendelse av remisjonsdefinisjonen BVAS = 0 pluss prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/dag for det sekundære endepunktet oppnådde pasienter som fikk 300 mg mepolizumab i tillegg betydelig mer samlet remisjonstid ($p < 0,001$), og en større andel pasienter var i remisjon ved både uke 36 og uke 48 ($p < 0,001$), sammenlignet med de som fikk placebo.

Tabell 6: Analyse av ko-primære endepunkter

	Antall (%) pasienter	
	Placebo N = 68	Mepolizumab 300 mg N = 68
Samlet remisjonstid i løpet av 52 uker		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 til < 12 uker	8 (12)	8 (12)
12 til < 24 uker	3 (4)	9 (13)
24 til < 36 uker	0	10 (15)
≥ 36 uker	2 (3)	9 (13)
Oddsratio (mepolizumab/placebo)		5,91
95 % KI	---	2,68, 13,03
p-verdi	---	< 0,001
Pasienter i remisjon ved uke 36 og 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
95 % KI	---	3,61, 77,56
p-verdi	---	< 0,001

En oddsratio > 1 er til fordel for mepolizumab. Remisjon: BVAS = 0, og dose med orale kortikosteroider ≤ 4 mg/dag.

Tilbakefall

Sammenlignet med placebo var tiden til første tilbakefall betydelig lengre for pasienter som fikk mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). I tillegg hadde pasienter som fikk mepolizumab, en 50 % reduksjon i årlig tilbakefallsfrekvens, sammenlignet med de som fikk placebo: henholdsvis 1,14 vs. 2,27.

Reduksjon i orale kortikosteroider

Pasienter som ble behandlet med mepolizumab, hadde et betydelig lavere gjennomsnittlig daglig inntak av orale kortikosteroider i uke 48–52 sammenlignet med pasienter som fikk placebo. I løpet av uke 48 til 52 oppnådde 59 % og 44 % av pasientene som ble behandlet med mepolizumab en gjennomsnittlig daglig dose med orale kortikosteroider på henholdsvis $\leq 7,5$ mg og ≤ 4 mg, sammenlignet med 33 % og 7 % i placebogruppen. 18 % av pasientene i mepolizumabgruppen ble

i stand til å trappe helt ned bruken av orale kortikosteroider, sammenlignet med 3 % i placebogruppen.

Astmakontroll spørreskjema – 6 (ACQ-6)

Pasienter som ble behandlet med mepolizumab hadde en signifikant forbedring i gjennomsnittlig ACQ 6-skår i løpet av uke 49–52, sammenlignet med de som fikk placebo.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Studie 200622 var en 32-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos 108 pasienter ≥ 12 år med HES. Pasientene fikk 300 mg mepolizumab eller placebo, administrert subkutant hver 4. uke mens de fortsatte med HES-behandlingen sin. I studie 200622 inkluderte HES-behandlingen blant annet orale kortikosteroider, immunsuppressiva, cytotoksisk behandling eller annen symptombehandling knyttet til HES, som omeprazol.

Pasientene som var med i studien hadde opplevd minst to oppblussinger av HES i løpet av de siste 12 månedene og hadde en eosinofiltall i blod ≥ 1000 celler/mikroliter ved screeningen. Pasienter som var FIP1L1-PDGFR α -kinase-positive ble utelukket fra studien.

Det primære endepunktet for studie 200622 var andelen pasienter som opplevde en HES-oppblussing i løpet av den 32 ukers behandlingsperioden. En HES-oppblussing ble definert som en forverring av kliniske tegn og symptomer på HES som førte til et behov for å øke bruken av orale kortikosteroider eller øke/ta i bruk cytotoksisk eller immunsupprimerende HES-behandling eller få blindede, aktive orale kortikosteroider på grunn av økt mengde eosinofiler i blod (ved ≥ 2 tilfeller).

Den primære analysen sammenlignet pasienter som opplevde en HES-oppblussing eller trakk seg fra studien i mepolizumab- og placebo-behandlingsgrupper. I behandlingsperioden på 32 uker opplevde 50 % færre pasienter en HES-oppblussing eller trakk seg fra studien når de ble behandlet med 300 mg mepolizumab sammenlignet med de som fikk placebo; henholdsvis 28 % mot 56 % (OR 0,28, 95 % KI: 0,12, 0,64) (se tabell 7).

Sekundære endepunkter var tiden til første HES-oppblussing, andelen pasienter som opplevde en HES-oppblussing i perioden fra uke 20 til uke 32, frekvens av HES-oppblussinger og endringen i alvorlighetsgraden av fatigue fra baseline. Alle sekundære endepunkter var statistisk signifikante og ga støtte til det primære endepunktet (se figur 2 og tabell 8).

Tabell 7: Resultater for primært endepunkt / analysen i intent to treat-populasjonen (studie 200622)

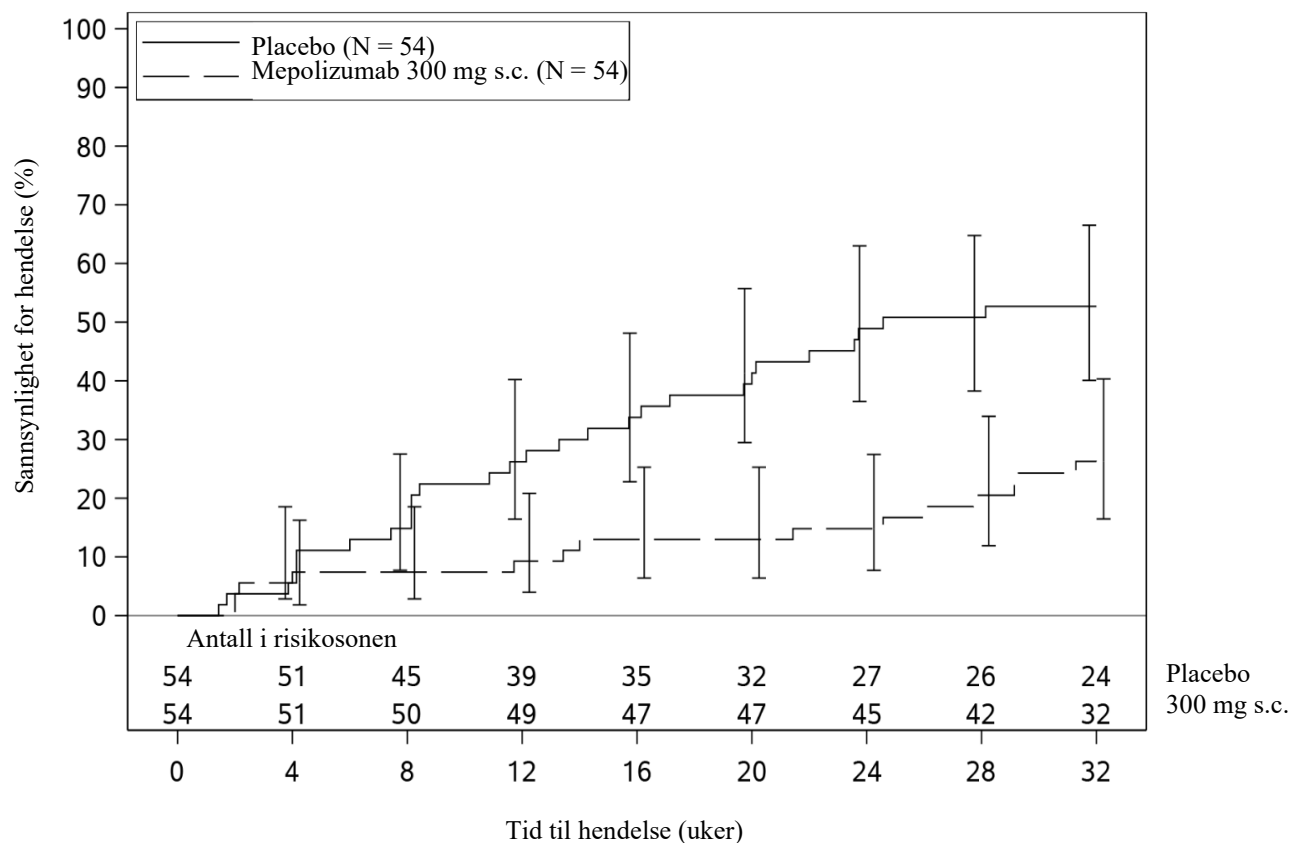
	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Andelen pasienter som opplevde en HES-oppblussing		
Pasienter med ≥ 1 HES-oppblussing eller som trakk seg fra studien (%)	15 (28)	30 (56)
Pasienter med ≥ 1 HES-oppblussing (%)	14 (26)	28 (52)
Pasienter uten HES-oppblussing som trakk seg (%)	1 (2)	2 (4)
Oddsratio (95 % KI)	0,28 (0,12, 0,64)	
CMH p-verdi	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Tiden til første oppblussing

Pasienter som fikk mepolizumab 300 mg hadde en signifikant økning i tiden frem til første HES-oppblussing sammenlignet med de som fikk placebo. Risikoen for første HES-oppblussing i behandlingsperioden var 66 % lavere for pasienter som ble behandlet med mepolizumab enn for de som fikk placebo (hasardratio: 0,34; 95 % KI 0,18, 0,67; $p = 0,002$).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for tid til første HES-oppblussing



Tabell 8: Resultater for andre sekundære endepunkter i intent to treat-populasjonen (studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
HES- oppblussinger fra uke 20 til og med uke 32		
Pasienter med ≥ 1 HES-oppblussing eller som trakk seg fra studien (%)	9 (17)	19 (35)
Oddsratio (95 % KI)	0,33 (0,13, 0,85)	
CMH p-verdi	0,02	
Frekvens av HES-oppblussinger		
Beregnet gjennomsnittlig frekvens/år	0,50	1,46
Frekvensratio (95 % KI) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Wilcoxons rangeringssumtest, p-verdi	0,002	
Endring i alvorlighetsgraden av fatigue fra baseline basert på BFI-faktor (Brief Fatigue Inventory) 3 (verste grad av fatigue de siste 24 timer) ved uke 32 ^b		
Median endring i BFI-faktor 3	-0,66	0,32
Sammenligning (mepolizumab vs. placebo) Wilcoxons rangeringssumtest, p-verdi.	0,036	

^a frekvensratio < 1 er til fordel for mepolizumab.

^b pasienter med manglende data inkludert med verste observerte verdi. Skala for BFI-faktor 3:

0 = ingen fatigue til 10 = så ille som du kan forestille deg

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Åpen forlengelse (OLE)

Studie 205203 var en 20-ukers åpen forlengelse av studie 200622. HES-behandlingen kunne justeres i samsvar med lokale behandlingsretningslinjer mens mepolizumab 300 mg behandlingen opprettholdes fra uke 4. Reduksjonen i HES-oppblussinger som ble rapportert i studie 200622 ble videreført hos pasientene som fortsatte med mepolizumabbehandling i studie 205203, hvor 94 % (47/50) av pasientene ikke opplevde noe oppblussing.

Blant de 72 pasientene som trengte orale kortikosteroider i løpet av uke 0 til 4 i den åpne forlengelsesstudien, oppnådde 28 % av pasientene en gjennomsnittlig reduksjon i den daglige dosen med orale kortikosteroider på ≥ 50 % i løpet av uke 16 til 20.

Pediatrisk populasjon

Alvorlig refraktær eosinofil astma

I MEA115588 og i den dobbelt-blinde, placebo-kontrollerte studien 200862 var det 34 ungdommer (12 til 17 år). Av disse 34 personene fikk 12 placebo, 9 fikk mepolizumab 75 mg intravenøst, og 13 fikk 100 mg subkutan. I en kombinert analyse av disse studiene, ble det sett en 40 % reduksjon i klinisk signifikante eksaserbasjoner hos ungdom etter behandling med mepolizumab sammenlignet med placebo (hyppighetsratio 0,60; 95 % KI: 0,17, 2,10).

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA)

Det er ingen kliniske data tilgjengelig hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år.

HES

Fire ungdommer (12 til 17 år gamle) deltok i studie 200622. Én ungdom fikk 300 mg mepolizumab og 3 ungdommer fikk placebo i 32 uker. Den ene ungdommen som ble behandlet med mepolizumab i 32-ukersstudien 200622 fikk ingen HES-oppblussinger. Alle 4 ungdommene som fullførte studie 200622, fortsatte i en 20-ukers åpen forlengelsesstudie 205203, hvor én av dem opplevde en HES-oppblussing.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter subkutan dosering hos pasienter med astma og CRSwNP utviser mepolizumab tilnærmet doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 12,5 mg til 250 mg. Subkutan administrering av mepolizumab 300 mg ga omtrent tre ganger så høy systemisk eksponering som mepolizumab 100 mg. Etter administrering av en enkel dose 100 mg subkutan hos friske frivillige, var systemisk eksponering for mepolizumab mellom formuleringer sammenlignbar.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering til friske frivillige eller pasienter med astma, ble mepolizumab absorbert langsomt, med median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) fra 4 til 8 dager.

Etter en enkel subkutan injeksjon i magen, låret eller armen hos friske frivillige var den absolutte biotilgjengeligheten til mepolizumab henholdsvis 64 %, 71 % og 75 %. Hos pasienter med astma varierte den absolutte biotilgjengeligheten til mepolizumab injisert subkutan i armen fra 74-80 %. Etter gjentatt subkutan administrering hver 4. uke skjer det omtrent en dobbelt akkumulering ved steady state.

Distribusjon

Etter en enkel intravenøs administrering til pasienter med astma, distribueres mepolizumab til et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 55 til 85 ml/kg.

Biotransformasjon

Mepolizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som brytes ned av proteolytiske enzymer som er bredt distribuert i kroppen og ikke begrenset til levervev.

Eliminasjon

Etter en enkelt intravenøs administrering til pasienter med astma varierte gjennomsnittlig systemisk clearance fra 1,9 til 3,3 ml/dag/kg, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på omtrent 20 dager. Etter subkutan administrering av mepolizumab varierte gjennomsnittlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) fra 16 til 22 dager. I den populasjonsfarmakokinetiske analysen var anslått systemisk clearance av mepolizumab 3,1 ml/dag/kg.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det er begrensede farmakokinetiske data tilgjengelig for eldre pasienter (≥ 65 år) på tvers av alle kliniske studier ($n=90$). Det var imidlertid ingen indikasjoner på at alder hadde noen effekt på farmakokinetikken til mepolizumab i den populasjonsfarmakokinetiske analysen (aldersgruppe 12-82 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført for å undersøke effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mepolizumab. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med kreatininclearance mellom 50-80 ml/min. Det er begrensede data tilgjengelig hos pasienter med kreatininclearance <50 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført for å undersøke effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til mepolizumab. Siden mepolizumab blir brutt ned av bredt distribuerte proteolytiske enzymer som ikke begrenser seg til levervev, er det lite sannsynlig at forandringer i leverfunksjon vil ha noen effekt på eliminering av mepolizumab.

Pediatrisk populasjon

Alvorlig eosinofil astma og HES

Det er begrensede farmakokinetiske data tilgjengelig for den pediatrike populasjonen (59 pasienter med eosinofil øsofagitt, 55 pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma og 1 pasient med HES). Farmakokinetikken til intravenøs mepolizumab ble evaluert ved populasjonsfarmakokinetisk analyse i en pediatrik studie på pasienter fra 2-17 år med eosinofil øsofagitt. Pediatrike farmakokinetikk var i hovedsak forutsigbar ut fra det som ble sett hos voksne, etter at kroppsvekt var tatt med i beregningen. Farmakokinetikk av mepolizumab hos ungdom med alvorlig refraktær eosinofil astma eller HES inkludert i fase 3 studiene var i overensstemmelse med det som ble sett hos voksne (se pkt. 4.2).

Pediatrik farmakokinetikk etter subkutan administrasjon hos pasienter mellom 6 til 11 år med alvorlig refraktær eosinofil astma ble undersøkt i en åpen studie uten kontrollgruppe med 12 ukers varighet. Pediatrik farmakokinetikk var generelt samsvarende med voksne og ungdom etter at kroppsvekt og biotilgjengelighet ble tatt med i vurderingen. Den absolutte subkutane biotilgjengeligheten fremstår som fullstendig sammenlignet med den observert hos voksne og ungdom på 76 %. Eksponering etter subkutan administrasjon av enten 40 mg (for en vekt < 40 kg) eller 100 mg (for en vekt ≥ 40 kg) var 1,32 og 1,97 ganger den observert hos voksne ved 100 mg.

PK-matrise og simulering av et 40 mg subkutant doseringsregime adminstrert hver 4. uke hos barn fra 6 til 11 år innenfor et kroppsvektintervall på 15-70 kg tyder på at eksponeringen ved dette doseringsregime ville holde seg gjennomsnittlig innenfor 38 % av eksponering hos voksne ved 100 mg. Dette doseringsregime anses som akseptabelt grunnet den brede terapeutiske indeksen til mepolizumab.

EGPA

Farmakokinetikken til mepolizumab hos barn (6 til 17 år gamle) med EGPA ble predikert ved hjelp av modellering og simulering, basert på farmakokinetikken ved andre eosinofile sykdommer, og forventes å være i tråd med den som har blitt observert hos barn med alvorlig eosinofil astma. Den anbefalte doseringen hos barn fra 6 til 11 år innenfor et kroppsvektintervall på 15–70 kg tyder på at eksponeringen ville holde seg gjennomsnittlig innenfor 26 % av eksponering hos voksne ved 300 mg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Da mepolizumab er et monoklonalt antistoff er det ikke utført studier på gentoksisitet eller karsinogenitet.

Dyrestudier på toksikologi og/eller farmakologi

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetstester ved gjentatt dosering hos aper. Intravenøs og subkutan administrering til aper var assosiert med reduksjon i eosinofiltall i perifert blod og lunger, uten toksikologiske funn.

Eosinofiler antas å være assosiert med immunrespons mot visse parasittære infeksjoner. Studier utført med mus behandlet med anti-IL-5 antistoffer, eller med en genetisk mangel på IL-5 eller eosinofiler, har ikke vist svekket evne til å bli kvitt parasittære infeksjoner. Det er ukjent om disse funnene er relevante for mennesker.

Fertilitet

Ingen reduksjon i fertilitet ble observert i en fertilitets og generell reproduksjonstoksisitetsstudie hos mus. Studien ble utført med et analogt antistoff som hemmer IL-5 hos mus. Studien inkluderte ikke vurdering av ungekull eller funksjonsvurdering av avkom.

Svangerskap

Hos aper hadde mepolizumab ingen effekt på svangerskap eller embryo/føtal- og postnatal utvikling (inkludert immunfunksjon) hos avkommet. Det ble ikke gjort undersøkelser for å avdekke innvendige misdannelser eller skjelettmisdannelser. Data fra cynomolgusaper viser at mepolizumab krysset placenta. Konsentrasjoner av mepolizumab var omtrent 1,2-2,4 ganger høyere hos nyfødt avkom enn hos mødre i flere måneder post partum, og påvirket ikke avkommets immunsystem.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sukrose
Natriumfosfat dibasisk heptahydrat
Sitronsyremonohydrat
Polysorbat 80
Dinatriumedetat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hvis nødvendig, kan ferdigfylt penn og ferdigfylt(e) sprøyte(r) tas ut fra kjøleskapet og oppbevares i den uåpnede pakningen i opptil 7 dager ved romtemperatur (opptil 30°C), når beskyttet mot lys. Kasser pakningen hvis oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 7 dager.

Den ferdigfylte pennen eller de ferdigfylte sprøytene må administreres innen 8 timer når pakningen er åpnet. Kasser pakningen hvis ikke administrert innen 8 timer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

1 ml oppløsning i Type 1 glass-sprøyte med en fiksert kanyle (rustfritt stål) i en ferdigfylt penn.

Pakningsstørrelser:

1 ferdigfylt penn

Flerpakning som inneholder 3 (3 pakker à 1) ferdigfylte penner

Flerpakning som inneholder 9 (9 pakker à 1) ferdigfylte penner

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ml oppløsning i Type 1 glass-sprøyte med en fiksert kanyle (rustfritt stål) og en passiv kanylebeskyttelse.

Pakningsstørrelser:

1 ferdigfylt sprøyte

Flerpakning som inneholder 3 (3 pakker à 1) ferdigfylte sprøyter

Flerpakning som inneholder 9 (9 pakker à 1) ferdigfylte sprøyter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,4 ml oppløsning i en 1 ml Type 1 glass-sprøyte med en fiksert kanyle (rustfritt stål) og en passiv kanylebeskyttelse.

Pakningsstørrelser:

1 ferdigfylt sprøyte

Flerpakning som inneholder 3 (3 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering, skal oppløsningen inspiseres visuelt. Væsken skal være klar til blakket, fargeløs til lys gul til lys brun. Hvis oppløsningen er grumsete, misfarget eller inneholder partikler, skal oppløsningen ikke brukes.

Etter at den ferdigfylte pennen eller de ferdigfylte sprøytene tas ut fra kjøleskapet, la pennen eller sprøyten nå romtemperatur i minst 30 minutter før injisering av Nucala.

Utfyllende instruksjoner for subkutan administrasjon av Nucala i en ferdigfylt penn eller ferdigfylte sprøyter er gitt bakerst i pakningsvedlegget.

Avfall

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/15/1043/003 1 ferdigfylt penn
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) ferdigfylte penner (flerpakning)
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) ferdigfylte penner (flerpakning)

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/15/1043/005 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) ferdigfylte sprøyter (flerpakning)
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) ferdigfylte sprøyter (flerpakning)

Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/15/1043/009 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) ferdigfylte sprøyter (flerpakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. desember 2015

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nucala 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg mepolizumab. Etter rekonstituering inneholder hver ml av oppløsningen 100 mg mepolizumab.

Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster, ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Lyofilisert hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlig eosinofil astma

Nucala er indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre (se pkt. 5.1).

Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Nucala er indisert som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider til behandling av voksne pasienter med alvorlig CRSwNP hvor behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig kontroll.

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA)

Nucala er indisert som tilleggsbehandling for pasienter som er 6 år eller eldre og har relapserende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA).

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Nucala er indisert som tilleggsbehandling for voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nucala bør forskrives av leger som har erfaring i diagnostisering og behandling av alvorlig refraktær eosinofil astma, CRSwNP, EGPA eller HES.

Dosering

Alvorlig eosinofil astma

Voksne og ungdom fra 12 år og eldre

Anbefalt dose av mepolizumab er 100 mg administrert subkutan én gang hver 4. uke.

Barn fra 6 til 11 år

Anbefalt dose av mepolizumab er 40 mg administrert subkutan én gang hver 4. uke.

Nucala er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst en gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av kontroll med eksaserbasjoner.

CRSwNP

Voksne

Anbefalt dose av mepolizumab er 100 mg administrert subkutan én gang hver 4. uke.

Nucala er beregnet til langtidsbehandling. Det kan vurderes alternative behandlinger hos pasienter som ikke har vist respons på behandling av CRSwNP etter 24 uker. Enkelte pasienter med en initiell delvis respons kan se en forbedring ved fortsatt behandling utover 24 uker.

EGPA

Voksne og ungdom som er 12 år eller eldre

Anbefalt dose av mepolizumab er 300 mg administrert subkutan én gang hver 4. uke.

Doseringen av mepolizumab hos barn og ungdom mellom 6 og 17 år som har EGPA ble støttet av modellering og simuleringsdata (se pkt. 5.2).

Barn fra 6 til 11 år som veier ≥ 40 kg

Anbefalt dose av mepolizumab er 200 mg administrert subkutan én gang hver 4. uke.

Barn fra 6 til 11 år som veier < 40 kg

Anbefalt dose av mepolizumab er 100 mg administrert subkutan én gang hver 4. uke.

Nucala er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst én gang i året basert på sykdommens alvorlighetsgrad og bedring av symptomkontroll. Hos pasienter som utvikler livstruende manifestasjoner av EGPA skal også behovet for fortsatt behandling vurderes, da det ikke har vært gjort studier på Nucala i denne populasjonen.

HES

Voksne

Anbefalt dose av mepolizumab er 300 mg administrert subkutan én gang hver 4. uke.

Nucala er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst én gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av symptomkontroll. Hos pasienter som utvikler livstruende manifestasjoner av HES skal også behovet for fortsatt behandling vurderes, da det ikke har vært gjort studier på Nucala i denne populasjonen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Alvorlig eosinofil astma

Barn under 6 år

Sikkerhet og effekt av mepolizumab hos barn under 6 år er ennå ikke etablert. Ingen data er tilgjengelig.

Barn fra 6-17 år

Doseringen av mepolizumab hos barn og ungdom mellom 6 og 17 år med alvorlig refraktær eosinofil astma er bestemt av begrenset effekt, farmakokinetiske og farmakodynamiske studier og støttet av matrise- og simuleringsdata (se pkt. 5.1 og 5.2).

CRSwNP hos barn under 18 år

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år med CRSwNP er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

EGPA hos barn under 6 år

Sikkerhet og effekt av mepolizumab hos barn under 6 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

HES hos barn under 18 år

Sikkerhet og effekt av mepolizumab hos barn og ungdom under 18 år er ennå ikke fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Nucala skal kun brukes til subkutan injeksjon, og skal administreres av helsepersonell. Injeksjonen kan settes i overarmen, låret eller magen. For doser som krever mer enn én injeksjon, anbefales det at hver administreres minst 5 cm fra hverandre.

Pulveret skal rekonstitueres før administrering, og den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Hvert hetteglass av mepolizumab skal brukes til en enkelt pasient, og resten av hetteglasset skal kasseres.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batch-nummer til administrert produkt dokumenteres tydelig.

Astmaeksaserbasjoner

Mepolizumab skal ikke brukes til å behandle akutte astmaeksaserbasjoner.

Astmarelaterte symptomer eller eksaserbasjoner kan forekomme under behandlingen. Pasienter bør instrueres om å kontakte lege dersom deres astma fortsetter å være ukontrollert eller blir verre etter behandlingsstart.

Kortikosteroider

Brå seponering av kortikosteroider etter oppstart av behandling med mepolizumab er ikke anbefalt. Hvis reduksjon av kortikosteroider er nødvendig, bør dette skje gradvis og veiledet av lege.

Overfølsomhet og reaksjoner relatert til administrering

Akutte og forsinkede systemiske reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaksi, urtikaria, angioødem, utslett, bronkospasme, hypotensjon), har forekommet etter administrering av mepolizumab. Slike reaksjoner oppstår vanligvis innen noen timer etter administrering, men kan i noen tilfeller oppstå senere (dvs. typisk etter flere dager). Disse reaksjonene kan komme for første gang etter lang tids behandling (se pkt. 4.8). Hvis en overfølsomhetsreaksjon oppstår må passende klinisk indikert behandling initieres.

Parasittære infeksjoner

Eosinofiler kan være involvert i den immunologiske responsen på visse helmintinfeksjoner. Pasienter med preeksisterende helmintinfeksjoner bør behandles for dette før oppstart av mepolizumab. Dersom pasienter blir infisert under behandling med mepolizumab, og ikke responderer på anti-helminthbehandling, bør midlertidig seponering av mepolizumab vurderes.

Organtruende eller livstruende EGPA

Nucala har ikke vært studert hos pasienter med organtruende eller livstruende manifestasjoner av EGPA (se pkt. 4.2).

Livstruende HES

Nucala har ikke vært studert hos pasienter med livstruende manifestasjoner av HES (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dose, dvs. er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Cytokrom P450-enzym, efflukspumper og proteinbindende mekanismer er ikke involvert i eliminering av mepolizumab. Økte nivåer av pro-inflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-6) er vist å hemme dannelsen av CYP450-enzym og legemiddeltransportører, via interaksjon med sine tilhørende reseptorer på hepatocytter. Økning av systemiske pro-inflammatoriske markører ved alvorlig refraktær eosinofil astma er imidlertid minimal, og det finnes ikke bevis for at IL-5-reseptor alfa uttrykkes på hepatocytter. Potensialet for legemiddelinteraksjoner med mepolizumab betraktes derfor som lavt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er en begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av mepolizumab hos gravide kvinner.

Mepolizumab krysser placentabarrieren hos aper. Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulige skadelige effekter på menneskefoster er ukjent.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Nucala under graviditet. Administrering av Nucala til gravide kvinner bør kun vurderes dersom forventet nytte for moren er større enn potensiell risiko for fosteret.

Amming

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende utskillelse av mepolizumab i morsmelk hos mennesker. Mepolizumab ble imidlertid utskilt i melk hos cynomolgusaper i konsentrasjoner under 0,5 % av det som ble påvist i plasma.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Nucala skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen humane fertilitetsdata. Studier på dyr viste ingen negative effekter av anti-IL5-behandling på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nucala har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Alvorlig eosinofil astma

I placebo-kontrollerte studier hos voksne og ungdommer med alvorlig refraktær eosinofil astma var hodepine (20%), reaksjoner på injeksjonsstedet (8%) og ryggsmarter (6%) de mest vanlig rapporterte bivirkningene under behandlingen.

CRSwNP

I en placebo-kontrollert studie hos pasienter med CRSwNP var hodepine (18 %) og ryggsmarter (7 %) de mest vanlig rapporterte bivirkningene under behandlingen.

EGPA

I en placebo-kontrollert studie hos pasienter med EGPA var hodepine (32 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (15 %) og ryggsmarter (13 %) de mest vanlig rapporterte bivirkningene under behandling. Systemiske allergiske/overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 4% av pasienter med EGPA.

HES

I en placebo-kontrollert studie hos pasienter med HES var hodepine (13 %), urinveisinfeksjon (9 %), reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi (7 % hver) de mest vanlig rapporterte bivirkningene under behandling.

Liste over bivirkninger i tabellform

I tabellen under presenteres bivirkningene fra placebokontrollerte alvorlig eosinofil astma studier fra pasienter som fikk mepolizumab 100 mg subkutan (s.c.) (n=263), fra en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert 52-ukers studie hos pasienter med CRSwNP som fikk mepolizumab 100 mg s.c. (n=206), hos pasienter med EGPA som fikk mepolizumab 300 mg s.c. (n=68), i en 32-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie på pasienter med HES som fikk mepolizumab 300 mg s.c. (n = 54), og fra spontane rapporter etter markedsføring. Sikkerhetsdata er også tilgjengelig fra åpne oppfølgingsstudier hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet gjennomsnittlig i 2,8 år (variasjon 4 uker til 4,5 år). Sikkerhetsprofilen til mepolizumab hos HES-pasienter (n = 102) som deltok i en 20-ukers åpen forlengelsesstudie, var lik sikkerhetsprofilen til pasienter i den terapeutisk bekreftende, placebokontrollerte studien.

Frekvensen av bivirkningene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nedre luftveisinfeksjon	Vanlig
	Urinveisinfeksjon	
	Faryngitt	
	Herpes zoster**	
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner (systemisk allergisk)*	Vanlig
	Anafylaksi**	Sjelden
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nesetetthet	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Smerter i øvre del av magen	Vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Eksem	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmarter Artralgi**	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner relatert til administrering (systemisk ikke-allergisk)*** Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet Pyreksi	Vanlig

* Systemiske reaksjoner inkludert overfølsomhet har blitt rapportert med samlet forekomst sammenlignbar med den som sees ved placebo i studiene på alvorlig eosinofil astma. For eksempler på assosierte manifestasjoner som er rapportert og beskrivelse av tid før debut, se pkt. 4.4.

** Fra spontanrapportering etter markedsføring

*** De vanligste manifestasjonene assosiert med rapporterte systemiske ikke-allergiske reaksjoner relatert til administrering hos pasienter i studiene på alvorlig eosinofil astma var utslett, flushing

og myalgi. Disse manifestasjonene ble rapportert sjelden, og hos <1 % av pasientene som fikk mepolizumab 100 mg subkutant.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Systemiske reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner, ved CRSwNP

I den placebokontrollerte 52-ukersstudien ble det rapportert om systemiske allergiske (overfølsomhet type I) reaksjoner hos 2 pasienter (< 1 %) i gruppen som fikk mepolizumab 100 mg, men ikke hos noen pasienter i placebogruppen. Det ble ikke rapportert om andre systemiske reaksjoner i gruppen som fikk mepolizumab 100 mg, men hos 1 pasient (< 1 %) i placebogruppen.

Systemiske reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner, ved EGPA

I den placebokontrollerte 52-ukersstudien var prosentandelen pasienter som opplevde systemiske (allergiske og ikke-allergiske) reaksjoner, 6 % i gruppen som fikk mepolizumab 300 mg, og 1 % i placebogruppen. Systemiske allergiske/overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert av 4 % av pasientene i gruppen som fikk 300 mg mepolizumab, og 1 % av pasientene i placebogruppen. Systemiske ikke-allergiske reaksjoner (angioødem) ble rapportert av 1 pasient (1 %) i gruppen som fikk 300 mg mepolizumab og ingen pasienter i placebogruppen.

Systemiske reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner, ved HES

I den 32-ukers placebokontrollerte studien ble det rapportert om en systemisk (annen) reaksjon hos 1 pasient (2 %) i gruppen som fikk mepolizumab 300 mg (multifokal hudreaksjon), men ikke hos noen pasienter i placebogruppen.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

Alvorlig eosinofil astma

I placebokontrollerte studier var forekomsten av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet etter administrering av mepolizumab 100 mg subkutant og placebo henholdsvis 8 % og 3 %. Ingen av disse hendelsene var alvorlige, de var milde til moderate i intensitet, og de fleste tilfeller gikk over i løpet av få dager. Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet forekom hovedsakelig ved behandlingsstart og ved de første tre injeksjonene, med færre rapporter ved påfølgende injeksjoner. De vanligste manifestasjonene rapportert ved disse hendelsene inkluderte smerte, erytem, hevelse, kløe og en brennende følelse.

CRSwNP

I den placebokontrollerte studien forekom det lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. erytem, pruritus) hos 2 % av pasienter som fikk mepolizumab 100 mg, sammenlignet med < 1 % hos pasientene som fikk placebo.

EGPA

I den placebokontrollerte studien forekom det lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerter, erytem, hevelse) hos 15 % av pasienter som fikk mepolizumab 300 mg, sammenlignet med 13 % hos pasienter som fikk placebo.

HES

I den placebokontrollerte studien forekom det lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. svie, kløe) hos 7 % av pasienter som fikk mepolizumab 300 mg, sammenlignet med 4 % hos pasienter som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon

Alvorlig eosinofil astma

Trettisyv ungdommer (12-17 år) deltok i fire placebo-kontrollerte studier (25 mepolizumab behandlet intravenøst eller subkutant) av 24 til 52 ukers varighet. Trettiseks pediatriske pasienter (6-11 år) fikk mepolizumab subkutant i en åpen studie i 12 uker. Etter behandlingsavbrudd i 8 uker, fikk 30 av disse pasientene mepolizumab i ytterligere 52 uker. Bivirkningsprofilen var lik den sett hos voksne. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert.

HES

Fire ungdommer i alderen fra 12 til 17 år deltok i den placebokontrollerte studien 200622. Én ungdom fikk mepolizumab 300 mg og 3 ungdommer fikk placebo i 32 uker. Alle 4 ungdommene fortsatte i en 20-ukers åpen forlengelsesstudie 205203 (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på opptil 1500 mg har i en klinisk studie blitt administrert intravenøst til pasienter med eosinofil sykdom uten tegn til doserelatert toksisitet.

Det er ingen spesifikk behandling for overdosering med mepolizumab. Dersom overdosering forekommer bør pasienten gis støttende behandling og overvåkes etter behov.

Ytterligere behandling bør følge klinisk indikasjon eller anbefaling fra Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, andre systemiske midler ved obstruktiv lungesykdom, ATC-kode: R03DX09

Virkningsmekanisme

Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG1, kappa), som bindes til humant interleukin-5 (IL-5) med høy affinitet og selektivitet. IL-5 er det viktigste cytokinet ansvarlig for vekst og differensiering, rekruttering, aktivering og overlevelse av eosinofiler. Mepolizumab hemmer bioaktiviteten til IL-5 med nanomolar potens, ved å blokkere binding av IL-5 til alfakjeden av IL-5-reseptorkomplekset som blir uttrykt på overflaten til eosinofile celler. Dermed hemmes IL-5-signaler, og produksjon og overlevelse av eosinofiler reduseres.

Farmakodynamiske effekter

Alvorlig eosinofil astma

Hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (voksne/ungdom), etter en dose på 100 mg administrert subkutant hver fjerde uke i 32 uker, ble eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline på 290 celler/mikroliter, til 40 celler/mikroliter ved uke 32 (n=182). Dette tilsvarer en reduksjon på 84 % sammenlignet med placebo.

Reduksjonen av eosinofile celler i blod i denne størrelsesorden ble opprettholdt hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i en median tid på 2,8 år (variasjon 4 uker til 4,5 år) i åpne oppfølgingsstudier.

Hos barn mellom 6 og 11 år med alvorlig refraktær eosinofil astma som fikk mepolizumab subkutant hver 4 uke i 52 uker, var eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline på 306 celler/mikroliter (n=16) til 48 celler/mikroliter (n=15) ved uke 52 etter 40 mg dose (for vekt < 40 kg). Tilsvarende var reduksjon etter 100 mg dose (for vekt ≥ 40 kg) 331 celler/mikroliter ved baseline til 44 celler/mikroliter (n=10) etter 52 uker. Dette tilsvarer en reduksjon fra baseline på henholdsvis 85 % og 87 %.

Hos voksne, ungdom og barn ble reduksjonen i den størrelsesorden sett innen 4 uker etter behandlingsstart.

CRSwNP

Hos pasienter med CRSwNP som fikk mepolizumab 100 mg administrert subkutant hver fjerde. uke i 52 uker, ble eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline på 390 (n = 206) til 60 celler/mikrol (n = 126) ved uke 52. Dette tilsvarer en reduksjon i geometrisk gjennomsnitt på 83 % sammenlignet med placebo. Reduksjon i denne størrelsesorde ble observert innen 4 ukers behandling og ble opprettholdt gjennom behandlingsperioden på 52 uker.

EGPA

Hos pasienter med EGPA, etter en dose på 300 mg administrert hver fjerde uke i 52 uker, ble eosinofiltall i blodet redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline på 177 celler/mikroliter (n = 68), til 38 celler/mikroliter (n = 64) ved uke 52. Det skjedde en reduksjon i geometrisk gjennomsnitt på 83 % sammenlignet med placebo, og reduksjonen i denne størrelsesorden ble observert innen 4 ukers behandling.

HES

Hos pasienter med HES (voksne/ungdom) etter en dose på 300 mg administrert subkutant hver fjerde uke i 32 uker, ble det observert en reduksjon av eosinofile celler i blod innen 2 ukers behandling. Ved uke 32 ble eosinofiltall i blod redusert fra et geometrisk gjennomsnitt ved baseline på 1460 (n = 54) celler/ mikroliter til 70 celler/mikroliter (n = 48), og det ble observert en reduksjon i geometrisk gjennomsnitt på 92 % sammenlignet med placebo. Reduksjon i denne størrelsesordenen ble opprettholdt i ytterligere 20 uker hos pasienter som fortsatte med mepolizumab i den åpne forlengelsesstudien.

Immunogenisitet

Alvorlig eosinofil astma, CRSwNP, EGPA og HES

I samsvar med de potensielt immunogene egenskapene til protein- og peptidterapeutika, kan det forekomme at pasienter utvikler antistoffer mot mepolizumab som følge av behandlingen. I de placebokontrollerte studiene hadde 15 av 260 voksne og ungdom (6 %) med alvorlig refraktær eosinofil astma behandlet med en 100 mg dose, 6 av 196 (3 %) av voksne med CRSwNP behandlet med en 100 mg dose, 1 av 68 (< 2 %) av voksne med EGPA behandlet med 300 mg og 1 av 53 voksne (2 %) med HES behandlet med 300 mg mepolizumab subkutant, detekterbare antistoffer mot mepolizumab etter å ha fått minst én dose.

Immunogenisitetsprofilen for mepolizumab hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i en median tid på 2,8 år (variasjon 4 uker til 4,5 år) eller hos pasienter med HES (n=102) behandlet i 20 uker i åpne oppfølgingsstudier var lik de observert i placebo-kontrollerte studier.

2/35 (6%) av barn mellom 6 og 11 år med alvorlig refraktær astma hadde detekterbare antistoffer mot mepolizumab etter enten 40 mg SC (for en vekt < 40 kg) eller 100 mg SC (for en vekt ≥ 40 kg) etter å ha fått minst én dose av mepolizumab under den korte oppstartsfasen av studien. Ingen barn hadde detekterbare antistoffer mot mepolizumab under den langsiktige fasen av studien. Nøytraliserende

antistoffer ble påvist hos én voksen pasient med alvorlig refraktær eosinofil astma, men ikke hos pasienter med CRSwNP, EGPA eller HES. Antistoffer mot mepolizumab hadde ikke merkbar påvirkning på mepolizumabs farmakokinetikk og farmakodynamikk hos flertallet av pasientene, og det var ingen tegn på sammenheng mellom antistofftitre og endring i eosinofiltall i blod.

Klinisk effekt

Alvorlig eosinofil astma

Effekten av mepolizumab i behandlingen av en gruppe pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma ble evaluert i tre randomiserte, dobbeltblinde, kliniske studier med parallelle grupper. Studiene hadde varighet på 24-52 uker og inkluderte pasienter fra 12 år og oppover. Disse pasientene var enten ukontrollerte (minst to alvorlige eksaserbasjoner i de foregående 12 månedene) på sin eksisterende behandling (inkludert minst høydose inhalasjonskortikosteroider (ICS), i tillegg til annen vedlikeholdsbehandling), eller de var avhengige av systemiske kortikosteroider. Annen vedlikeholdsbehandling inkluderte langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister (LABA), levkotrienhemmere, langtidsvirkende muskarinreseptorantagonister (LAMA), teofyllin og orale kortikosteroider (OCS).

De to studiene på eksaserbasjoner, MEA112997 og MEA115588, inkluderte totalt 1192 pasienter. 60 % var kvinner og gjennomsnittsalderen var 49 år (variasjon: 12-82). Andelen av pasienter som sto på vedlikeholdsbehandling med OCS var henholdsvis 31 % og 24 %. Pasientene måtte ha hatt to eller flere alvorlige astmaeksaserbasjoner som krevde oral eller systemisk kortikosteroidbehandling de siste 12 månedene, og redusert lungefunksjon ved baseline (pre-bronkodilatator FEV₁ <80 % hos voksne og <90 % hos ungdom). Gjennomsnittlig antall eksaserbasjoner i det foregående året var 3,6, og gjennomsnittlig estimert pre-bronkodilatator FEV₁ var 60 %. Pasientene ble stående på sin eksisterende astmabehandling under studiene.

Den orale kortikosteroid-reduserende studien MEA115575 inkluderte totalt 135 pasienter (55 % kvinner, gjennomsnittsalder 50 år) som sto på daglig OCS-behandling (5-35 mg daglig) i tillegg til høydose ICS og en annen vedlikeholdsbehandling.

Dosebestemmende effektstudie MEA112997 (DREAM)

MEA112997 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie med parallelle grupper. Studien hadde 52 ukers varighet og inkluderte 616 pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma. Mepolizumab reduserte klinisk signifikante astmaeksaserbasjoner (definert som forverring av astma med behov for orale/systemiske kortikosteroider og/eller sykehusinnleggelse og/eller legevaktsbesøk) signifikant når administrert intravenøst i doser på 75 mg, 250 mg eller 750 mg, sammenlignet med placebo (se tabell 1).

Tabell 1: Frekvens av klinisk signifikante eksaserbasjoner ved uke 52 i “intent to treat”-populasjonen

	Intravenøs mepolizumab			Placebo
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,24	1,46	1,15	2,40
Prosentvis reduksjon	48 %	39 %	52 %	
Frekvensratio (95 % KI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61 (0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-verdi	<0,001	<0,001	<0,001	-

Reduksjon av eksaserbasjoner MEA115588 (MENSA)-studien

MEA115588 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie med

parallele grupper. Studien evaluerte effekt og sikkerhet av mepolizumab som tilleggsbehandling hos 576 pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma, definert som eosinofiltall i perifert blod ≥ 150 celler/mikroliter ved behandlingsstart, eller ≥ 300 celler/mikroliter innenfor de siste 12 månedene.

Pasientene fikk mepolizumab 100 mg subkutant, mepolizumab 75 mg intravenøst, eller placebo én gang hver fjerde uke i 32 uker. Det primære endepunktet var frekvens av klinisk signifikante astmaeksaserbasjoner, og reduksjonen i begge mepolizumab-gruppene var statistisk signifikant ($p < 0,001$) sammenlignet med placebo. Tabell 2 viser resultatene for primært endepunkt og sekundære endepunkter for pasienter behandlet med mepolizumab subkutant eller placebo.

Tabell 2: Resultater for primært og sekundære endepunkter ved uke 32 i ”intent to treat”-populasjonen (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subkutant) n=194	Placebo n=191
Primært endepunkt		
Frekvens av klinisk signifikante eksaserbasjoner		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,83	1,74
Prosentvis reduksjon	53 %	-
Frekvensratio (95 % KI)	0,47 (0,35, 0,64)	
p-verdi	<0,001	
Sekundære endepunkter		
Frekvens av eksaserbasjoner som har krevd sykehusinnleggelse/legevaktbesøk		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,08	0,20
Prosentvis reduksjon	61 %	-
Frekvensratio (95 % KI)	0,39 (0,18, 0,83)	
p-verdi	0,015	
Frekvens av eksaserbasjoner som har krevd sykehusinnleggelse		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,03	0,10
Prosentvis reduksjon	69 %	-
Frekvensratio (95 % KI)	0,31 (0,11, 0,91)	
p-verdi	0,034	
Pre-bronkodilatator FEV₁ (ml) ved uke 32		
Baseline (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Gjennomsnittlig forandring fra baseline (SE)	183 (31)	86 (31)
Forskjell (mepolizumab vs. placebo)	98	
95 % KI	(11, 184)	
p-verdi	0,028	
St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uke 32		
Baseline (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Gjennomsnittlig forandring fra baseline (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Forskjell (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95 % KI	(-10,2, -3,8)	
p-verdi	<0,001	

Reduksjon i frekvens av eksaserbasjoner sortert etter baseline eosinofiltall

Tabell 3 viser resultater fra en kombinert analyse av de to eksaserbasjonsstudiene (MEA112997 og MEA115588) sortert etter baseline eosinofiltall. Frekvensen av eksaserbasjoner i placebogruppen økte ved økende eosinofiltall i blod ved baseline. Reduksjonen ved behandling med mepolizumab var større hos pasienter med høyere eosinofiltall i blod.

Tabell 3: Kombinert analyse av frekvensen av klinisk signifikante eksaserbasjoner sortert etter baseline eosinofiltall i blod hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. n=538	Placebo n=346
MEA112997+MEA115588		
<150 celler/mikroliter		
n	123	66
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150 til <300 celler/mikroliter		
n	139	86
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300 til <500 celler/mikroliter		
n	109	76
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥500 celler/mikroliter		
n	162	116
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Studie på reduksjon i oral kortikosteroid-dose MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 evaluerte effekten av mepolizumab 100 mg subkutan på reduksjon av behov for vedlikeholdsbehandling med orale kortikosteroider (OCS) samtidig som astmakontrollen ble beholdt hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma. Pasientene hadde eosinofiltall i blod ≥ 150 celler/mikroliter ved baseline eller eosinofiltall i blod ≥ 300 celler/mikroliter i de siste 12 månedene før screening. Pasientene fikk administrert mepolizumab eller placebo én gang hver fjerde uke i behandlingsperioden. De ble stående på sin eksisterende astmabehandling under studien, med unntak av OCS-dosen, som ble redusert hver fjerde uke under OCS-reduksjonsfasen (uke 4-20) så lenge astmakontrollen var opprettholdt.

Totalt 135 pasienter ble inkludert. Gjennomsnittsalder var 50 år, 55 % var kvinner og 48 % hadde stått på oral steroidebehandling i minst fem år. Gjennomsnittlig prednisonequivivalent dose ved baseline var omtrent 13 mg daglig.

Det primære endepunktet var prosentvis reduksjon i daglig OCS-dose (uke 20-24) ved definerte dosereduksjonskategorier (se tabell 4), samtidig som astmakontroll ble opprettholdt. Forhåndsdefinerte kategorier inkluderte fra 90-100 % reduksjon, ned til ingen reduksjon i prednison-dosen fra slutten av optimeringsfasen. Sammenligningen mellom mepolizumab og placebo var statistisk signifikant ($p=0,008$).

Tabell 4: Resultater for primært og sekundære endepunkter i MEA115575

	”Intent to treat”-populasjonen	
	Mepolizumab 100 mg (subkutan) n=69	Placebo n=66
Primært endepunkt		
Prosentvis reduksjon i OCS fra baseline (uke 20-24)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - <90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - <75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
>0 % - <50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Ingen reduksjon i OCS/mangel på astmakontroll/pasient trukket seg fra behandling	25 (36 %)	37 (56 %)
Oddsratio (95 % KI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-verdi	0,008	
Sekundære endepunkter (uke 20-24)		
Reduksjon i daglig OCS-dose til 0 mg/dag	10 (14 %)	5 (8 %)
Oddsratio (95 % KI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-verdi	0,414	
Reduksjon i daglig OCS-dose til ≤5 mg/dag	37 (54 %)	21 (32 %)
Oddsratio (95 % KI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-verdi	0,025	
Median % reduksjon i daglig OCS-dose fra baseline (95 % KI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Median forskjell (95 % KI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-verdi	0,007	

Åpne oppfølgingsstudier på alvorlig refraktær eosinofil astma MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) og 201312 (COSMEX)

Den langsiktige effektprofilen av mepolizumab hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (n=998) behandlet i en median tid på 2,8 år (variasjon 4 uker til 4,5 år) i åpne oppfølgingsstudier MEA115666, MEA115661 og 201312 var generelt i samsvar med de 3 placebo-kontrollerte studiene.

Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Studie 205687 (SYNAPSE) var en 52-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie av 407 pasienter i alderen 18 år eller eldre med CRSwNP.

Pasientene som deltok i studien, måtte ha hatt neseobstruksjon med VAS-symptomskår (VAS – visuell analog skala) på > 5 av en maksimumsskår på 10, en total VAS-symptomskår på > 7 av en maksimumsskår på 10 og en endoskopisk bilateral NP-skår på ≥ 5 av en maksimumsskår på 8 (med en minimumsskår på 2 i hver nesehule). Pasientene måtte også ha hatt en historie med minst én tidligere operasjon for nesepolypper de foregående 10 årene.

De viktigste baseline karakteristikkene inkluderte total endoskopisk NP-skår, gjennomsnitt (SD) 5,5 (1,29), VAS-skår for neseobstruksjon, gjennomsnitt (SD) 9,0 (0,83), total VAS-symptomskår, gjennomsnitt (SD) 9,1 (0,74), VAS-skår for tap av luktesans, gjennomsnitt (SD) 9,7 (0,72) og Sinonasal utfallstest (SNOT-22) gjennomsnitt (SD) 64,1 (18,32). Geometrisk gjennomsnitt for antall eosinofiler var 390 celler/mikrol (95% KI: 360, 420). I tillegg hadde 27% av pasientene aspirin forverret respiratorisk sykdom (AERD) og 48% av pasientene hadde minst 1 OCS behandlingskur for CRSwNP i løpet av de foregående 12 måneder.

Pasientene fikk en 100 mg dose med mepolizumab eller placebo, administrert subkutant hver 4. uke, i tillegg til en bakgrunnsbehandling med intranasale kortikosteroider.

De ko-primære endepunktene var endring fra baseline i total endoskopisk NP-skår ved uke 52 og endring fra baseline i VAS-skår for gjennomsnittlig neseobstruksjon i uke 49–52. Det viktigste sekundære endepunktet var tiden til første NP-kirurgi inntil uke 52 (kirurgi ble definert som enhver prosedyre med instrumenter som førte til innsnitt i og fjerning av vev [f.eks. polypektomi] i nesehulen). Pasienter som fikk mepolizumab, opplevde en statistisk signifikant større forbedring (reduksjon) i total endoskopisk NP-skår ved uke 52 og i VAS-skår for neseobstruksjon i uke 49–52 sammenlignet med pasienter som fikk placebo, og alle sekundære endepunkter var statistisk signifikant til fordel for mepolizumab (se tabell 5 og figur 1).

Tabell 5: Sammendrag av resultater for primære og sekundære endepunkter (intent to treat-populasjon)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Ko-primære endepunkter		
Total endoskopisk skår ved uke 52^a		
Median skår ved baseline (min., maks.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Median endring fra baseline	0,0	-1,0
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥ 1-poengs forbedring, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2-poengs forbedring, n (%)	26 (13)	74 (36)
VAS-skår for neseobstruksjon (uke 49 til 52)^a		
Median skår ved baseline (min., maks.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Median endring fra baseline	-0,82	-4,41
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
> 1-poengs forbedring, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3-poengs forbedring, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Viktig sekundært endepunkt		
Tid til første operasjon av nesepolypper		
Deltakere med operasjon	46 (23)	18 (9)
Hasardratio (mepolizumab/placebo) (95 % KI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-verdi ^e		0,003
Andre sekundære endepunkter		
Total VAS-skår (uke 49–52)^a		
Median skår ved baseline (min., maks.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Median endring fra baseline	-0,90	-4,48
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5-poengs forbedring (%) ^f	40	64
Total SNOT-22-skår ved uke 52^{a, g}		
n	198	205
Median skår ved baseline (min., maks.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Median endring fra baseline	-14,0	-30,0
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥ 28-poengs forbedring (%) ^f	32	54
Pasienter som trengte systemiske kortikosteroider for nesepolypper inntil uke 52		
Antall pasienter med ≥ 1 kur	74 (37)	52 (25)
Oddsratio vs. placebo (95 % KI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-verdi ^h		0,020

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Ko-primære endepunkter		
Total endoskopisk skår ved uke 52^a		
Sammensatt VAS-skår – nesesyntomer (uke 49–52)^{a, i}		
Median skår ved baseline (min., maks.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Median endring fra baseline	-0,89	-3,96
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2-poengs forbedring (%) ^f	40	66
VAS-skår for tap av luktesans (uke 49–52)^a		
Median skår ved baseline (min., maks.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Median endring fra baseline	0,00	-0,53
p-verdi ^b		< 0,001
Forskjell i medianverdier (95 % KI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
>= 3-poengs forbedring (%) ^f	19	36

^a Pasienter med nesekirurgi/sinusplastikk før besøk ble tildelt sin verste observerte skår før nesekirurgien/sinusplastikken. De som trakk seg fra studien uten nesekirurgi/sinusplastikk, ble tildelt sin verste observerte skår før de trakk seg fra studien.

^b Basert på Wilcoxon's rangeringssumtest.

^c Kvantil regresjon med kovarianter av behandlingsgruppe, geografisk område, skår ved baseline og log(e) mengde eosinofiler i blod ved baseline.

^d En tre poengs forbedring i VAS for neseobstruksjon indikerer en betydningsfull endring hos enkeltpasienter

^e Beregnet ut fra Cox proporsjonal hasardmodell med kovariater av behandlingsgruppe, geografisk område, total endoskopisk skår (sentralt avlest) ved baseline, VAS for neseobstruksjon ved baseline, log(e) eosinofiltall i blod ved baseline og antall tidligere operasjoner (1, 2, > 2 som ordinal).

^f Terskel for forbedring har blitt funnet å være en betydningsfull endring hos enkeltpasienter ved denne vurderingen.

^g Forbedring observert på alle 6 områder med symptomer og følger knyttet til CRSwNP.

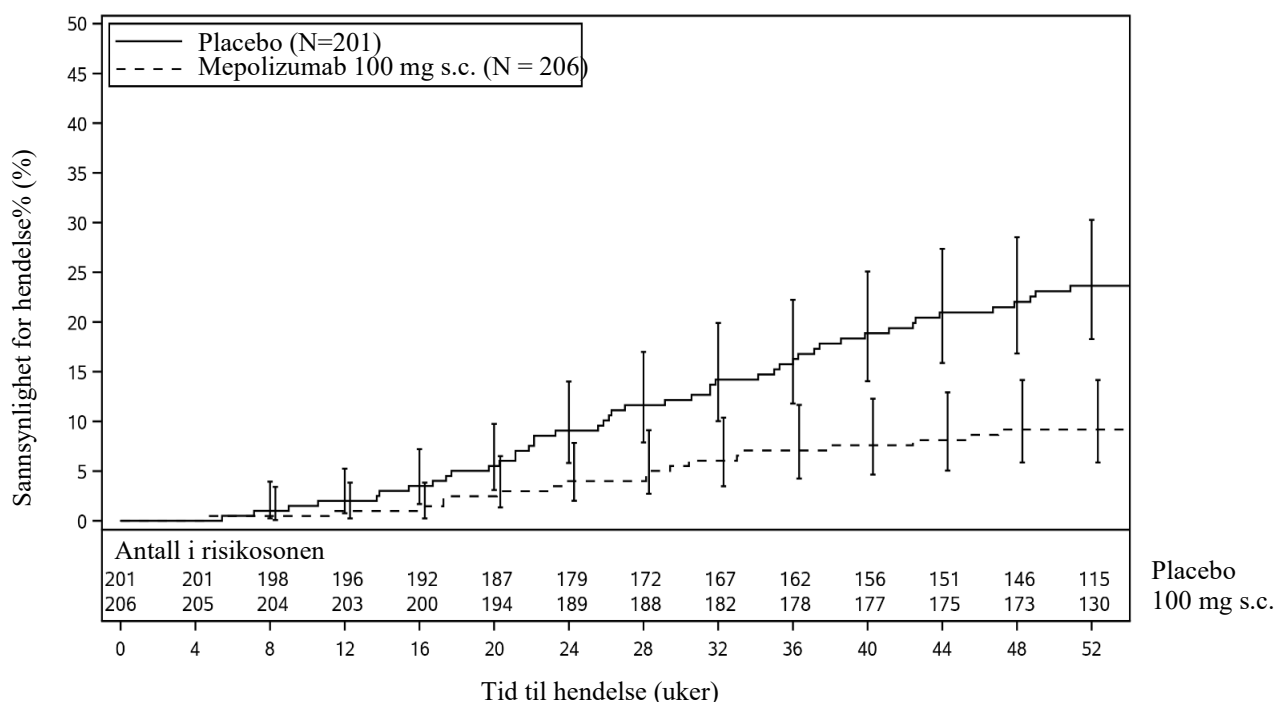
^h Analyse ved bruk av en logistisk regresjonsmodell med kovariater av behandlingsgruppe, geografisk område, antall OCS-kurer for NP de siste 12 måneder (0, 1, > 1 som ordinal), total endoskopisk NP-skår (sentralt avlest) ved baseline, VAS-skår for neseobstruksjon ved baseline og log(e) mengde eosinofiler i blod ved baseline.

ⁱ S sammensatt VAS-skår for neseobstruksjon, neseseekret, slim i halsen og tap av luktesans.

Tid til første NP-operasjon

I løpet av behandlingsperioden på 52 uker hadde pasientene i mepolizumabgruppen lavere sannsynlighet for å gjennomgå NP-operasjon enn pasientene i placebogruppen. Risikoen for operasjon i behandlingsperioden var signifikant lavere for pasienter som ble behandlet med mepolizumab (57 %), sammenlignet med de som fikk placebo (hasardratio: 0,43; 95 % KI 0,25, 0,76; p = 0,003).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for tid til første NP-operasjon



En post-hoc-analyse av andelen pasienter med operasjon viste 61 % reduksjon i sannsynligheten for kirurgi sammenlignet med placebo (OR: 0,39, 95 % KI: 0,21, 0,72; $p = 0,003$).

CRSwNP-pasienter med komorbid astma

Hos 289 (71 %) pasienter med komorbid astma viste forhåndsspesifiserte analyser en forbedring i ko-primært endepunkt tilsvarende den som ble observert i den totale populasjonen hos pasienter som fikk mepolizumab 100 mg, sammenlignet med placebo. Hos disse pasientene var det i tillegg en større forbedring fra baseline ved uke 52 når det gjaldt astmakontroll, som målt ved hjelp av astmakontrollspørreskjemaet (ACQ-5), med mepolizumab 100 mg sammenlignet med placebo (median endring [Q1, Q3] på henholdsvis -0,80 [-2,20; 0,00] og 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA)

MEA115921 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 52-ukers studie som evaluerte 136 voksne pasienter EGPA med en historie av relapserende eller refraktær sykdom, og som fikk stabil behandling med orale kortikosteroider (OCS; prednisolon/prednison $\geq 7,5$ til ≤ 50 mg /dag), med eller uten stabil immunosuppressiv behandling (unntatt cyklofosamid). Det var tillatt å gi annen anbefalt tilleggsbehandling under studien. Femtite prosent ($n = 72$) fikk i tillegg samtidig stabil immunosuppressiv behandling. Pasienter med organtruende eller livstruende EGPA ble utelukket fra studien MEA115921.

Pasientene fikk en 300 mg dose med mepolizumab eller placebo, administrert subkutant hver 4. uke, i tillegg til sin fast behandling med prednisolon/prednison med eller uten immunosupprimerende behandling. Dosen med orale kortikosteroider ble gradvis redusert etter utprøverens vurdering.

Remisjon

De ko-primære endepunktene var den totale remisjonsvarigheten, definert som en BVAS-skår (Birmingham Vasculitis Activity Score) = 0 pluss dose med prednisolon/prednison ≤ 4 mg/dag, og andelen pasienter i remisjon ved både uke 36 og 48 av behandlingen. BVAS = 0 angir ingen aktiv vaskulitt.

Sammenlignet med placebo oppnådde pasienter som fikk mepolizumab 300 mg, betydelig mer samlet

remisjonstid. I tillegg oppnådde en betydelig høyere andel av pasientene som fikk mepolizumab 300 mg, remisjon ved både uke 36 og uke 48, sammenlignet med de som fikk placebo (tabell 6).

For begge ko-primære endepunkter ble den gunstige effekten observert etter behandling med 300 mg mepolizumab uavhengig av om pasientene fikk immunsupprimerende behandling i tillegg til fast behandlingen med kortikosteroider, sammenlignet med de som fikk placebo.

Ved anvendelse av remisjonsdefinisjonen BVAS = 0 pluss prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/dag for det sekundære endepunktet oppnådde pasienter som fikk mepolizumab 300 mg, i tillegg betydelig mer samlet remisjonstid ($p < 0,001$), og en større andel pasienter var i remisjon ved både uke 36 og uke 48 ($p < 0,001$), sammenlignet med de som fikk placebo.

Tabell 6: Analyse av ko-primære endepunkter

	Antall (%) pasienter	
	Placebo N = 68	Mepolizumab 300 mg N = 68
Samlet remisjonstid i løpet av 52 uker		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 til < 12 uker	8 (12)	8 (12)
12 til < 24 uker	3 (4)	9 (13)
24 til < 36 uker	0	10 (15)
≥ 36 uker	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
95 % KI	---	2,68, 13,03
p-verdi	---	< 0,001
Pasienter i remisjon ved uke 36 og 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
95 % KI	---	3,61, 77,56
p-verdi	---	< 0,001

En oddsratio > 1 er til fordel for mepolizumab. Remisjon: BVAS = 0, og dose med kortikosteroider ≤ 4 mg/dag.

Tilbakefall

Sammenlignet med placebo var tiden til første tilbakefall betydelig lengre for pasienter som fikk 300 mg mepolizumab ($p < 0,001$). I tillegg hadde pasienter som fikk mepolizumab, en 50 % reduksjon i årlig tilbakefallsfrekvens, sammenlignet med de som fikk placebo: henholdsvis 1,14 vs. 2,27.

Reduksjon i orale kortikosteroider

Pasienter som ble behandlet med mepolizumab, hadde et betydelig lavere gjennomsnittlig daglig inntak av orale kortikosteroider i uke 48–52 sammenlignet med pasienter som fikk placebo. I løpet av uke 48 til 52 oppnådde 59 % og 44 % av pasientene som ble behandlet med mepolizumab, en gjennomsnittlig daglig dose med orale kortikosteroider på henholdsvis $\leq 7,5$ mg og ≤ 4 mg, sammenlignet med 33 % og 7 % i placebogruppen. 18 % av pasientene i mepolizumabgruppen ble i stand til å trappe ned bruken av orale kortikosteroider helt til null, sammenlignet med 3 % i placebogruppen.

Astmakontroll spørreskjema – 6 (ACQ-6)

Pasienter som ble behandlet med mepolizumab, hadde en betydelig forbedring i gjennomsnittlig ACQ 6-skår i løpet av uke 49–52, sammenlignet med de som fikk placebo.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Studie 200622 var en 32-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie av 108 pasienter

≥ 12 år med HES. Pasientene fikk 300 mg mepolizumab eller placebo, administrert subkutan hver 4. uke mens de fortsatte med HES-behandlingen sin. I studie 200622 inkluderte HES-behandlingen blant annet orale kortikosteroider, immunsuppressiva, cytotoxisk behandling eller annen symptombehandling knyttet til HES, som omeprazol.

Pasientene som var med i studien, hadde opplevd minst to oppblussinger av HES i løpet av de siste 12 månedene og hadde eosinofiltall i blodet ≥ 1000 celler/mikrol ved screeningen. Pasienter som var FIP1L1-PDGFR α -kinase-positive, ble utelukket fra studien.

Det primære endepunktet for studie 200622 var andelen pasienter som opplevde en HES-oppblussing i løpet av den 32 ukers behandlingsperioden. En HES oppblussing ble definert som en forverring av kliniske tegn og symptomer på HES som førte til et behov for å øke bruken av orale kortikosteroider eller øke/ta i bruk cytotoxisk eller immunsupprimerende HES-behandling eller få blindede, aktive orale kortikosteroider på grunn av økt mengde eosinofiler i blodet (ved ≥ 2 tilfeller).

Den primære analysen sammenlignet pasienter som opplevde en HES oppblussing eller trakk seg fra studien i mepolizumab- og placebo-behandlingsgrupper. I behandlingsperioden på 32 uker opplevde 50 % færre pasienter en HES-oppblussing eller trakk seg fra studien når de ble behandlet med 300 mg mepolizumab, sammenlignet med de som fikk placebo; henholdsvis 28 % mot 56 % (OR 0,28, 95 % KI: 0,12, 0,64) (se tabell 8).

Sekundære endepunkter var tiden til første HES-oppblussing, andelen pasienter som opplevde HES-oppblussing i perioden fra uke 20 til uke 32, frekvens av HES-oppblussinger og endringen i alvorlighetsgraden av fatigue fra baseline. Alle sekundære endepunkter var statistisk signifikante og ga støtte til det primære endepunktet (se figur 2 og tabell 8).

Tabell 7: Resultater for primært endepunkt / analysen i intent to treat-populasjonen (studie 200622)

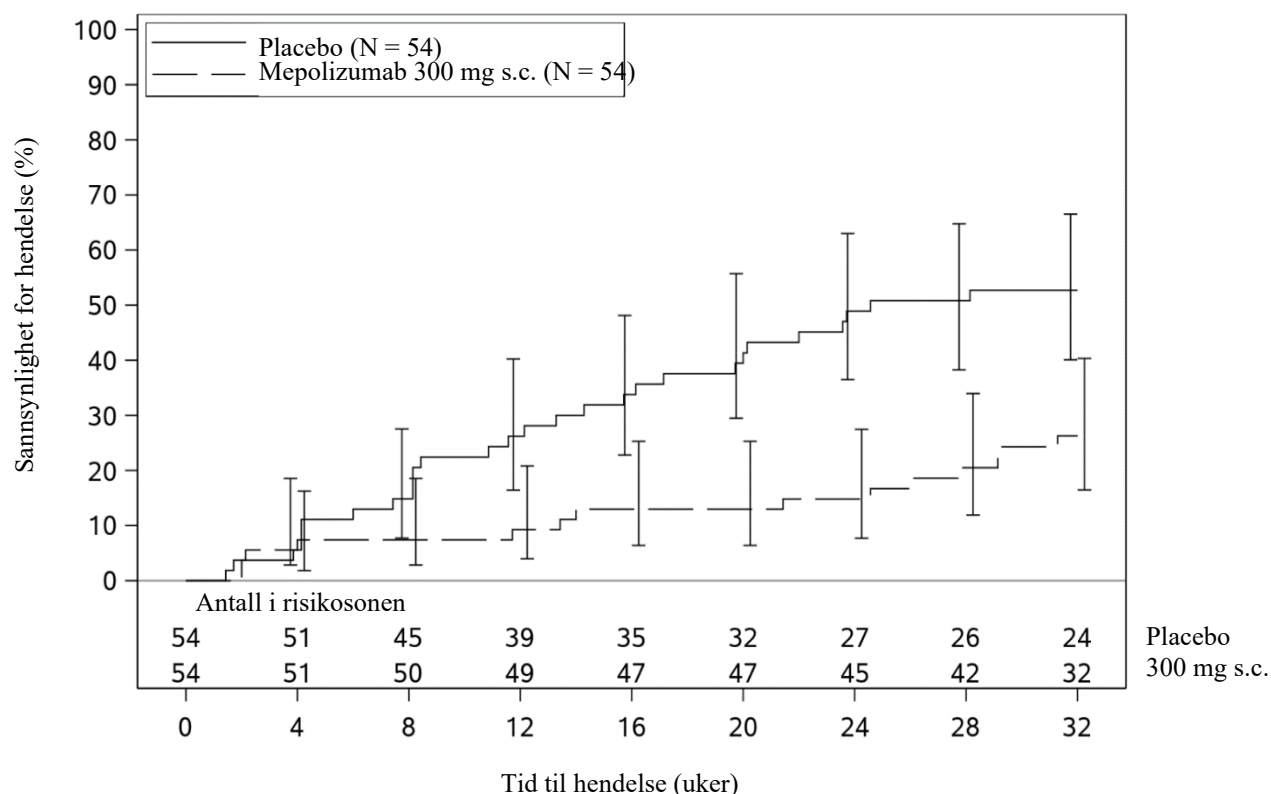
	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Andelen pasienter som opplevde en HES-oppblussing		
Pasienter med ≥ 1 HES-oppblussing eller som trakk seg fra studien (%)	15 (28)	30 (56)
Pasienter med ≥ 1 HES-oppblussing (%)	14 (26)	28 (52)
Pasienter uten HES-oppblussing som trakk seg (%)	1 (2)	2 (4)
Oddsratio (95 % KI)	0,28 (0,12, 0,64)	
CMH p-verdi	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Tiden frem til første oppblussing

Pasienter som fikk 300 mg mepolizumab, hadde en signifikant økning i tiden til første HES-oppblussing sammenlignet med de som fikk placebo. Risikoen for HES-oppblussing i behandlingsperioden var 66 % lavere for pasienter som ble behandlet med mepolizumab, enn for de som fikk placebo (hasardratio: 0,34; 95 % KI 0,18, 0,67; p = 0,002).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for tid til første HES-oppblussing



Tabell 8: Resultater for andre sekundære endepunkter i intent to treat-populasjonen (studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
HES-oppblussinger fra uke 20 til og med uke 32		
Pasienter med ≥ 1 HES-oppblussing eller som trakk seg fra studien (%)	9 (17)	19 (35)
Oddsratio (95 % KI)	0,33 (0,13, 0,85)	
CMH p-verdi	0,02	
Frekvens av HES-oppblussinger		
Beregnet gjennomsnittlig frekvens/år	0,50	1,46
Frekvensratio (95 % KI) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Wilcoxon's rangeringssumtest, p-verdi	0,002	
Endring i alvorlighetsgraden av fatigue fra baseline basert på BFI-faktor (Brief Fatigue Inventory) 3 (verste grad av fatigue de siste 24 timer) ved uke 32^b		
Median endring i BFI-faktor 3	-0,66	0,32
Sammenligning (mepolizumab vs. placebo) Wilcoxon's rangeringssumtest, p-verdi.	0,036	

^a frekvensratio < 1 er til fordel for mepolizumab.

^b pasienter med manglende data inkludert med verste observerte verdi. Skala for BFI-faktor 3:

0 = ingen fatigue til 10 = så ille som du kan forestille deg

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Åpen forlengelse (OLE)

Studie 205203 var en 20-ukers åpen forlengelse av studie 200622. HES-behandlingen kunne justeres i samsvar med lokale behandlingsretningslinjer mens mepolizumab 300 mg behandlingen

oppretholdes fra uke 4. Reduksjonen i HES-oppblussinger som ble rapportert i studie 200622, ble videreført hos pasientene som fortsatte med mepolizumabbehandling i studie 205203, hvor 94 % (47/50) av pasientene ikke opplevde noe oppblussing.

Blant de 72 pasientene som trengte orale kortikosteroider i løpet av uke 0 til 4 av den åpne forlengelsesstudien, oppnådde 28 % av pasientene en gjennomsnittlig reduksjon i den daglige dosen med orale kortikosteroider på ≥ 50 % i løpet av uke 16 til 20.

Pediatrisk populasjon

Alvorlig refraktær eosinofil astma

I MEA115588 og i den dobbelblindede placebo-kontrollerte studien 200862, var det 34 ungdommer (12 til 17 år). Av disse 34 pasientene fikk 12 placebo, 9 fikk mepolizumab 75 mg intravenøst, og 13 fikk 100 mg subkutan. I en kombinert analyse av disse studiene, ble det sett en 40 % reduksjon i klinisk signifikante eksaserbasjoner hos ungdom etter behandling med mepolizumab sammenlignet med placebo (hyppighetsratio 0,60; 95 % CI: 0,17, 2,10).

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA)

Det er ingen kliniske data tilgjengelig hos barn og voksne i alderen fra 6 til 17 år.

HES

Fire ungdommer (12 til 17 år gamle) deltok i studie 200622. Én ungdom fikk 300 mg mepolizumab og 3 ungdommer fikk placebo i 32 uker. Den ene ungdommen som ble behandlet med mepolizumab i 32-ukersstudien 200622, fikk ingen HES-oppblussinger. Alle 4 ungdommene som fullførte studie 200622, fortsatte i en 20-ukers åpen forlengelsesstudie 205203, hvor én av dem opplevde en HES-opplussing.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter subkutan dosering hos pasienter med astma og CRSwNP utviser mepolizumab tilnærmet doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 12,5 mg til 250 mg. Subkutan administrering av mepolizumab 300 mg ga omtrent tre ganger så høy systemisk eksponering som 100 mg mepolizumab.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering til friske frivillige eller pasienter med astma ble mepolizumab absorbert langsomt, med median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) fra 4 til 8 dager. Etter en enkel subkutan injeksjon i magen, låret eller armen hos friske frivillige var den absolutte biotilgjengeligheten til mepolizumab henholdsvis 64 %, 71 % og 75 %. Hos pasienter med astma varierte den absolutte biotilgjengeligheten til mepolizumab injisert subkutan i armen fra 74-80 %. Etter gjentatt subkutan administrering hver fjerde uke skjer det omtrent en dobbelt akkumulering ved steady state.

Distribusjon

Etter en enkel intravenøs administrering til pasienter med astma distribueres mepolizumab til et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 55 til 85 ml/kg.

Biotransformasjon

Mepolizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som brytes ned av proteolytiske enzymer som er bredt distribuert i kroppen, og ikke begrenset til levervev.

Eliminasjon

Etter en enkelt intravenøs administrering til pasienter med astma varierte gjennomsnittlig systemisk clearance fra 1,9 til 3,3 ml/dag/kg, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på omtrent 20 dager. Etter subkutan administrering av mepolizumab varierte gjennomsnittlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) fra 16 til 22 dager. I den populasjonsfarmakokinetiske analysen var anslått systemisk clearance av mepolizumab 3,1 ml/dag/kg.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det er begrensede farmakokinetiske data tilgjengelig for eldre pasienter (≥ 65 år) på tvers av alle kliniske studier (n=90). Det var imidlertid ingen indikasjoner på at alder hadde noen effekt på farmakokinetikken til mepolizumab i den populasjonsfarmakokinetiske analysen (aldersgruppe 12-82 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført for å undersøke effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mepolizumab. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med kreatininclearance mellom 50-80 ml/min. Det er begrensede data tilgjengelig hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført for å undersøke effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til mepolizumab. Siden mepolizumab blir brutt ned av bredt distribuerte proteolytiske enzymer som ikke begrenser seg til levervev, er det lite sannsynlig at forandringer i leverfunksjon vil ha noen effekt på eliminering av mepolizumab.

Pediatrisk populasjon

Alvorlig eosinofil astma og HES

Det er begrensede farmakokinetiske data tilgjengelig for den pediatrike populasjonen (59 pasienter med eosinofil øsofagitt, 55 pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma og 1 pasient med HES). Farmakokinetikken til intravenøs mepolizumab ble evaluert ved populasjonsfarmakokinetisk analyse i en pediatrik studie på pasienter fra 2-17 år med eosinofil øsofagitt. Den pediatrike farmakokinetikken var i hovedsak forutsigbar ut fra det som ble sett hos voksne, etter at kroppsvekt var tatt med i beregningen. Farmakokinetikk av mepolizumab hos ungdom med alvorlig refraktær eosinofil astma eller HES inkludert i fase 3-studiene var i overensstemmelse med det som ble sett hos voksne (se pkt. 4.2).

Pediatrik farmakokinetikk etter subkutan administrasjon hos pasienter mellom 6 til 11 år med alvorlig refraktær eosinofil astma ble undersøkt i en åpen studie uten kontrollgruppe med 12 ukers varighet. Pediatrik farmakokinetikk var generelt samsvarende med voksne og ungdom etter at kroppsvekt og biotilgjengelighet ble tatt med i vurderingen. Den absolutte subkutane biotilgjengeligheten fremstår som fullstendig sammenlignet med den observert hos voksne og ungdom på 76 %. Eksponering etter subkutan administrasjon av enten 40 mg (for en vekt < 40 kg) eller 100 mg (for en vekt ≥ 40 kg) var 1,32 og 1,97 ganger den observert hos voksne ved 100 mg.

PK-matrise og simulering av et 40 mg subkutan doseringsregime administrert hver 4. uke hos barn fra 6 til 11 år innenfor et kroppsvektintervall på 15-70 kg tyder på at eksponeringen ved dette doseringsregime ville holde seg gjennomsnittlig innenfor 38 % av eksponering hos voksne ved 100 mg. Dette doseringsregime anses som akseptabelt grunnet den brede terapeutiske indeksen til mepolizumab.

EGPA

Farmakokinetikken til mepolizumab hos barn (6 til 17 år gamle) med EGPA ble predikert ved hjelp av modellering og simulering, basert på farmakokinetikken ved andre eosinofile sykdommer, som forventes å være i tråd med observasjoner hos barn med alvorlig eosinofil astma. Den anbefalte doseringen hos barn fra 6 til 11 år innenfor et kroppsvektintervall på 15–70 kg tyder på at eksponeringen ville holde seg gjennomsnittlig innenfor 26 % av eksponering hos voksne ved 300 mg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Da mepolizumab er et monoklonalt antistoff er det ikke utført studier på gentoksisitet eller karsinogenitet.

Dyrestudier på toksikologi og/eller farmakologi

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetstester ved gjentatt dosering hos aper. Intravenøs og subkutan administrering til aper var assosiert med reduksjon i eosinofiltall i perifert blod og lunger, uten toksikologiske funn.

Eosinofiler antas å være assosiert med immunrespons mot visse parasittære infeksjoner. Studier utført med mus behandlet med anti-IL-5 antistoffer, eller med en genetisk mangel på IL-5 eller eosinofiler, har ikke vist svekket evne til å bli kvitt parasittære infeksjoner. Det er ukjent om disse funnene er relevante for mennesker.

Fertilitet

Ingen reduksjon i fertilitet ble observert i en studie på fertilitet og generell reproduksjonstoksisitet hos mus. Studien ble utført med et analogt antistoff som hemmer IL-5 hos mus. Studien inkluderte ikke vurdering av ungekull eller funksjonsvurdering av avkom.

Svangerskap

Hos aper hadde mepolizumab ingen effekt på svangerskap eller embryoføtal- og postnatal utvikling (inkludert immunfunksjon) hos avkommet. Det ble ikke gjort undersøkelser for å avdekke innvendige misdannelser eller skjelettmisdannelser. Data fra cynomolgusaper viser at mepolizumab krysset placentabarrieren. Konsentrasjoner av mepolizumab var omtrent 1,2-2,4 ganger høyere hos nyfødt avkom enn hos mødre i flere måneder post partum, og påvirket ikke avkommets immunsystem.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Sukrose
Natriumfosfat dibasisk heptahydrat
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet av det rekonstituerte legemidlet er vist i 8 timer når oppbevart under 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre rekonstitueringen gjøres slik at det utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminasjon. Dersom det ikke brukes umiddelbart er holdbarhet og oppbevaringsbetingelser brukers ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart fargeløst 10 ml hetteglass av type I glass, med bromobutylgummipropp og en grå aluminiumsforsegling med en plasthette. Inneholder 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser:

1 hetteglass

Flerpakning som inneholder 3 (3 pakninger à 1) hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering skal utføres under aseptiske forhold.

Instruksjoner for rekonstituering av hvert hetteglass

1. **Innholdet i hetteglasset skal rekonstitueres med 1,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.** Bruk fortrinnsvis en 2 til 3 ml sprøyte og en 21 gauge kanyle. Det sterile vannet bør sprøytes loddrett ned mot midten av den lyofiliserte pulverkaken. La hetteglasset stå i romtemperatur under rekonstituering. Beveg forsiktig på hetteglasset med en sirkelbevegelse i 10 sekunder av gangen med 15 sekunders intervaller inntil pulveret er oppløst.

*Merk: Den rekonstituerte væsken **må ikke ristes** under prosedyren, da dette kan føre til skumming eller utfelling av produktet. Rekonstituering tar vanligvis opptil 5 minutter etter at sterilt vann er tilsatt, men det kan ta lengre tid.*

2. Dersom et mekanisk apparat brukes til å virvle hetteglasset, kan rekonstituering oppnås ved å virvle ved 450 rpm i maksimalt 10 minutter. Alternativt er virvling ved 1000 rpm i maksimalt 5 minutter akseptabelt.
3. Etter rekonstituering skal Nucala inspiseres visuelt for partikler og klarhet før bruk. Oppløsningen skal være klar til opaliserende og fargeløs til lysegul eller lysebrun, fri for synlige partikler. Små luftbobler er imidlertid forventet og akseptabelt. Dersom det er partikler i oppløsningen, eller oppløsningen er uklar eller melkeaktig, må den ikke brukes.
4. Dersom den ikke brukes umiddelbart, må den rekonstituerte oppløsningen:
 - Beskyttes mot sollys.
 - Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.
 - Kasseres dersom den ikke brukes innen 8 timer etter rekonstituering.

Instruksjoner for administrering av 100 mg dose

1. For subkutan injeksjon, bør det fortrinnsvis brukes en 1 ml polypropylensprøyte med en engangskanyle på 21 gauge til 27 gauge x 13 mm.
2. Trekk opp 1 ml av den rekonstituerte oppløsningen av Nucala rett før administrering. Ikke rist den rekonstituerte oppløsningen under prosedyren, da dette kan føre til skumming eller utfelling.
3. Sett injeksjonen (1 ml, tilsvarende 100 mg mepolizumab) subkutan i overarmen, låret eller magen.

Hvis det trengs mer enn ett hetteglass for å administrere den forskrevne dosen, gjentas trinn 1 til 3. Det anbefales at hver injeksjon administreres med en avstand på minst 5 cm fra hverandre.

Instruksjoner for administrering av 40 mg dose

1. For subkutan injeksjon, bør det fortrinnsvis brukes en 1 ml polypropylensprøyte med en engangskanyle på 21 gauge til 27 gauge x 13 mm.
2. Trekk opp 0,4 ml av den rekonstituerte oppløsningen av Nucala rett før administrering. Ikke rist den rekonstituerte oppløsningen under prosedyren, da dette kan føre til skumming eller utfelling. Destruer resten av oppløsningen.
3. Sett den 0,4 ml injeksjonen (tilsvarende 40 mg mepolizumab) subkutan i overarmen, låret eller magen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. desember 2015
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE
OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
USA

Eller

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90,
Torrile, 43056, Parma
Italia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency). Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 1 ml ferdigfylt penn inneholder 100 mg mepolizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

1 ferdigfylt penn.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar penn i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1043/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTER KARTONG FOR FERDIGFYLT PENN FLERPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 1 ml ferdigfylt penn inneholder 100 mg mepolizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjoner

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Flerpakning: 3 (3 pakninger à 1) ferdigfylte penner
Flerpakning: 9 (9 pakninger à 1) ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar penn i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 ferdigfylte penner)

EU/1/15/1043/007 (9 x 1 ferdigfylte penner)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INTERMEDIÆRE EMBALLASJE**KARTONG – FERDIGFYLT PENN FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 1 ml ferdigfylt penn inneholder 100 mg mepolizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjoner

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

1 ferdigfylt penn. Komponent av flerpakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Til engangsbruk.

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar penn i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT PENN, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nucala 100 mg injeksjon
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 1 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 100 mg mepolizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjoner

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyte i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1043/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala 100 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG - FOR FERDIGFYLT SPRØYTE FLERPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 1 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 100 mg mepolizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjoner

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Flerpakning: 3 (3 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter
Flerpakning: 9 (9 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 ferdigfylte sprøyter)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 ferdigfylte sprøyter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala 100 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INTERMEDIÆRE EMBALLASJE**INTERMEDIÆRKARTONG – FERDIGFYLT SPRØYTE FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 1 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 100 mg mepolizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjoner

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte. Komponent av flerpakning.
Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Til engangsbruk.

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyte i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala 100 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nucala 100 mg injeksjon
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyre monohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæske

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1043/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala 40 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – FOR FERDIGFYLT SPRØYTE FLERPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyre monohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæske

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Flerpakning: 3 (3 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1043/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala 40 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMEMBALLASJE**INTERMEDIÆRKARTONG – FERDIGFYLT SPRØYTE FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg mepolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyre monohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæske

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte. Komponent i en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan være maksimum 7 dager utenfor kjøleskap når beskyttet fra lys og oppbevart under 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

nucala 40 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nucala 40 mg injeksjonsvæske
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG (INDIVIDUELLE PAKNINGER INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg mepolizumab (100 mg/ml etter rekonstituering)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat og polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk.

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1043/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG, FLERPAKNING (3 PAKNINGER Å 1 HETTEGLASS - MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg mepolizumab (100 mg/ml etter rekonstituering)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat og polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 3 pakninger å 1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/15/1043/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG (KUN FLERPAKNING UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nucala 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
mepolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg mepolizumab (100 mg/ml etter rekonstituering)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat og polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning 1 hetteglass. Del av flerpakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk.

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/15/1043/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nucala 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
mepolizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

mepolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nucala er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nucala
3. Hvordan du bruker Nucala
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nucala
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Trinn-for-trinn instruksjoner for bruk

1. Hva Nucala er og hva det brukes mot

Nucala inneholder virkestoffet **mepolizumab**, et *monoklonalt antistoff*. Dette er et protein utviklet for å gjenkjenne en spesifikk substans i kroppen. Nucala brukes til å behandle **alvorlig astma og EGPA** (eosinofil granulomatose med polyangiitt) hos voksne, ungdom og barn fra 6 års alder. Det brukes også til å behandle **CRSwNP** (kronisk rhinosinusitt med nesepolypper) og **HES** (hypereosinofil syndrom) hos voksne.

Mepolizumab, som er virkestoffet i Nucala, blokkerer et protein som heter *interleukin-5*. Ved å hemme effekten av dette proteinet gjør Nucala slik at det produseres færre eosinofiler i benmargen, og dermed at det blir færre eosinofiler i blodet og i lungene.

Alvorlig eosinofil astma

Noen mennesker med alvorlig astma har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet og i lungene. Denne tilstanden kalles *eosinofil astma* – som er den typen astma Nucala kan brukes til å behandle.

Dersom du eller barnet ditt allerede bruker andre legemidler, slik som inhalasjonsmedisiner i høy dose, men likevel ikke har god kontroll på din astma, kan Nucala gjøre at du får færre astmaanfall. Dersom du bruker legemidler som kalles *orale kortikosteroider*, kan Nucala hjelpe til med å redusere den daglige dosen du trenger for å holde din astma under kontroll.

Kronisk rhinosinusitt med nesepolypper (CRSwNP)

CRSwNP er en tilstand hvor man har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet og i slimhinnene i nese og bihuler. Dette kan forårsake symptomer som tett nese og tap av luktesans, samt dannelse av myke, gelélignende utvekster (kalt nesepolypper) på innsiden av nesen.

Nucala reduserer mengden eosinofiler i blodet og kan redusere størrelsen på polyppene, lindrer nesetettheten og bidrar til at du slipper å operere bort nesepolyppene.

Nucala kan dessuten bidra til å redusere behovet for *orale kortikosteroider* som du tar for å kontrollere symptomene.

Eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA)

EGPA er en sykdom hvor man har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blod og vev, og i tillegg har en form for *vaskulitt*. Dette innebærer at det er betennelse i blodårene. Sykdommen rammer oftest lungene og bihulene, men kan ofte berøre andre organer som for eksempel hud, hjerte og nyrer.

Nucala kan kontrollere og forsinke utbrudd av slike EGPA-symptomer. Dette legemidlet kan også bidra til å redusere den daglige dosen med *orale kortikosteroider* som du trenger for å holde symptomene dine under kontroll.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Hypereosinofilt syndrom (HES) er en tilstand hvor det er et høyt antall *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet. Disse cellene kan skade organer i kroppen, særlig hjerte, lunger, nerver og hud. Nucala bidrar til å redusere symptomer og hindre oppblussinger. Dersom du bruker legemidler som kalles *orale kortikosteroider*, kan Nucala hjelpe til med å redusere den daglige dosen som du trenger for å kontrollere symptomene på HES og HES-oppblussinger.

2. Hva du må vite før du bruker Nucala

Bruk ikke Nucala:

- dersom du er **allergisk** overfor mepolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
➔ **Snakk med lege** dersom du tror dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet.

Forverring av astma

Noen mennesker får astmarelaterte bivirkninger eller opplever at astmaen blir verre under behandling med Nucala.

- ➔ **Fortell det til lege eller sykepleier** dersom astmaen din fortsetter å være ukontrollert eller blir verre etter at du har startet behandling med Nucala.

Allergiske reaksjoner og reaksjoner på injeksjonsstedet

Legemidler av denne typen (*monoklonale antistoffer*) kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner når de blir injisert i kroppen (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Hvis du tidligere kan ha hatt en slik reaksjon etter en injeksjon eller brukt et legemiddel:

- ➔ **Fortell det til legen din** før du begynner med Nucala.

Parasittinfeksjoner

Nucala kan gjøre kroppens forsvar mot infeksjoner forårsaket av parasitter svakere. Dersom du allerede har en slik infeksjon, bør denne behandles før du starter på behandlingen med Nucala.

Dersom du bor i et område hvor slike infeksjoner er vanlige eller dersom du skal reise til et slikt område:

- ➔ **Snakk med legen din** dersom du tror noe av dette gjelder deg.

Barn og ungdom

Alvorlig eosinofil astma

Ferdigfylt penn er ikke ment for bruk hos **barn under 12 år** til behandling av alvorlig eosinofil astma.

For barn fra 6-11 år, kontakt legen din som vil forskrive den anbefalte dosen av Nucala som vil administreres av en sykepleier eller lege.

CRSwNP

Dette legemidlet er ikke ment for bruk hos **barn eller ungdom under 18 år** til behandling av CRSwNP.

EGPA

Dette legemidlet er ikke ment for bruk hos **barn under 6 år** til behandling av EGPA.

HES

Dette legemidlet er ikke ment for bruk hos **barn eller ungdom under 18 år** til behandling av HES.

Andre legemidler og Nucala

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Andre medisiner mot astma, CRSwNP, EGPA eller HES

- ✗ **Ikke slutt å bruke** den eksisterende medisinen din mot astma, CRSwNP, EGPA eller HES brått når du har begynt å bruke Nucala. Slike legemidler (særlig av typen *orale kortikosteroider*) må trappes gradvis ned avhengig av hvordan du reagerer på Nucala, og under nøye overvåking av legen din.

Graviditet og amming

Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om innholdsstoffene i Nucala går over i morsmelk. **Dersom du ammer, må du snakke med legen din** før du bruker Nucala.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at de mulige bivirkningene av Nucala vil påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Nucala inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dose, dvs. er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Nucala

Nucala blir gitt som en injeksjon rett under huden (*subkutan injeksjon*).

Legen din eller sykepleier vil avgjøre om du eller din omsorgsperson kan injisere Nucala. Hvis det er hensiktsmessig, vil de gi deg eller din omsorgsperson opplæring i den korrekte måten å bruke Nucala.

Hos barn i alderen 6 til 11 år skal Nucala gis av lege, sykepleier eller en opplært omsorgsperson.

Alvorlig eosinofil astma

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom fra 12 år og eldre er 100 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

CRSwNP

Den anbefalte dosen for voksne er 100 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

EGPA

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom som er 12 år og eldre, er 300 mg. Du vil få 3 injeksjoner hver fjerde uke.

Barn mellom 6 og 11 år

Barn som veier 40 kg eller mer:

Den anbefalte dosen er 200 mg. Du vil få 2 injeksjoner hver fjerde uke.

Barn som veier mindre enn 40 kg:

Den anbefalte dosen er 100 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

Det bør være minst 5 cm mellom hvert injeksjonssted.

HES

Den anbefalte dosen for voksne er 300 mg. Du vil få 3 injeksjoner hver fjerde uke.

Det bør være minst 5 cm mellom hvert injeksjonssted.

Instruksjoner for bruk av ferdigfylt penn er gitt på den andre siden av dette pakningsvedlegget.

Dersom du bruker mer Nucala enn du skal

Hvis du tror du har injisert for mye Nucala, **kontakt legen din.**

Dersom du har gått glipp av en dose Nucala

Du eller din omsorgsperson bør injisere den neste dosen av Nucala så fort du husker den. Hvis du ikke husker at du har gått glipp av en dose før det er tid for neste dose, bare injiser den neste dosen som planlagt. Hvis du er usikker på hva du skal gjøre, snakk med legen din, apoteket eller sykepleier.

Avbryte behandling med Nucala

Du må ikke slutte med injeksjoner med Nucala uten at legen har anbefalt at du slutter. Avbrudd eller stopp i behandlingen med Nucala kan gjøre at symptomene og anfallene kommer tilbake.

Dersom symptomene dine blir verre under behandlingen med Nucala

➔ **Kontakt legen din.**

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene forårsaket av Nucala er vanligvis milde til moderate, men kan i noen tilfeller være alvorlige.

Allergiske reaksjoner

Noen mennesker kan få allergiske eller allergilignende reaksjoner. Slike reaksjoner kan være vanlige (kan forekomme hos **inntil 1 av 10 personer**). Vanligvis oppstår de innen noen minutter til timer etter injeksjonen, men noen ganger kan det gå opptil flere dager før symptomene viser seg.

Symptomer kan være:

- tetthet i brystet, hoste, pustevansker
- besvimelse, svimmelhet og ørhet (skyldes blodtrykksfall)

- hevelse i øyelokk, ansikt, lepper, tunge eller munn
- elveblest
- utslett

➔ **Oppsøk legehjelp umiddelbart** dersom du tror du (eller barnet ditt) har fått en slik reaksjon.

Hvis du tidligere kan ha hatt en slik reaksjon etter å ha fått en injeksjon eller brukt et legemiddel:

➔ **Fortell det til legen din** før du (eller barnet ditt) begynner med Nucala.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige:

Kan forekomme hos **mer enn 1 av 10** personer:

- hodepine

Vanlige:

Kan forekomme hos **inntil 1 av 10** personer:

- nedre luftveisinfeksjoner (symptomer kan være hoste og feber)
- urinveisinfeksjon (blod i urinen, smertefull og hyppig urinering, feber, korsryggsmerter)
- smerter eller ubehag i øvre del av magen
- feber
- eksem (kløende rødt hudutslett)
- reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, rødhet, hevelse, kløe og en brennende følelse i huden der injeksjonen ble satt)
- ryggsmarter
- artralgi (leddsmerter)
- sår hals
- tett nese

Mindre vanlige

Kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- herpes zoster (helvetesild)

Sjeldne:

Kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** personer:

- alvorlige allergiske reaksjoner (*anafylaksi*)

➔ **Fortell det til lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nucala

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C to 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Nucala ferdigfylt penn kan tas ut av kjøleskapet og oppbevares i den uåpnede pakningen i opptil 7 dager ved romtemperatur (opp til 30°C), når den beskyttes mot lys. Kast den hvis den har blitt oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 7 dager.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nucala

Virkestoffet er mepolizumab.

Hver 1 ml ferdigfylte penn inneholder 100 mg mepolizumab.

Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Nucala ser ut og innholdet i pakningen

Nucala leveres som en 1 ml klar til blakket, fargeløs til lys gul til lys brun oppløsning i en ferdigfylt penn til engangsbruk.

Nucala er tilgjengelig i en pakning med 1 ferdigfylt penn, eller i en flerpakning bestående av 3 x 1 ferdigfylt penner eller 9 x 1 ferdigfylte penner.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος**Magyarország**

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

7. Instruksjoner for bruk av ferdigfylt penn

Administreres én gang hver fjerde uke.

Følg disse instruksjonene om hvordan den ferdigfylte pennen skal brukes. Dersom man ikke følger disse instruksjonene kan det påvirke effekten av den ferdigfylte pennen. Du skal også få opplæring i hvordan den ferdigfylte pennen skal brukes. Nucala ferdigfylt penn er **kun for bruk under huden** (subkutan).

Hvordan Nucala oppbevares

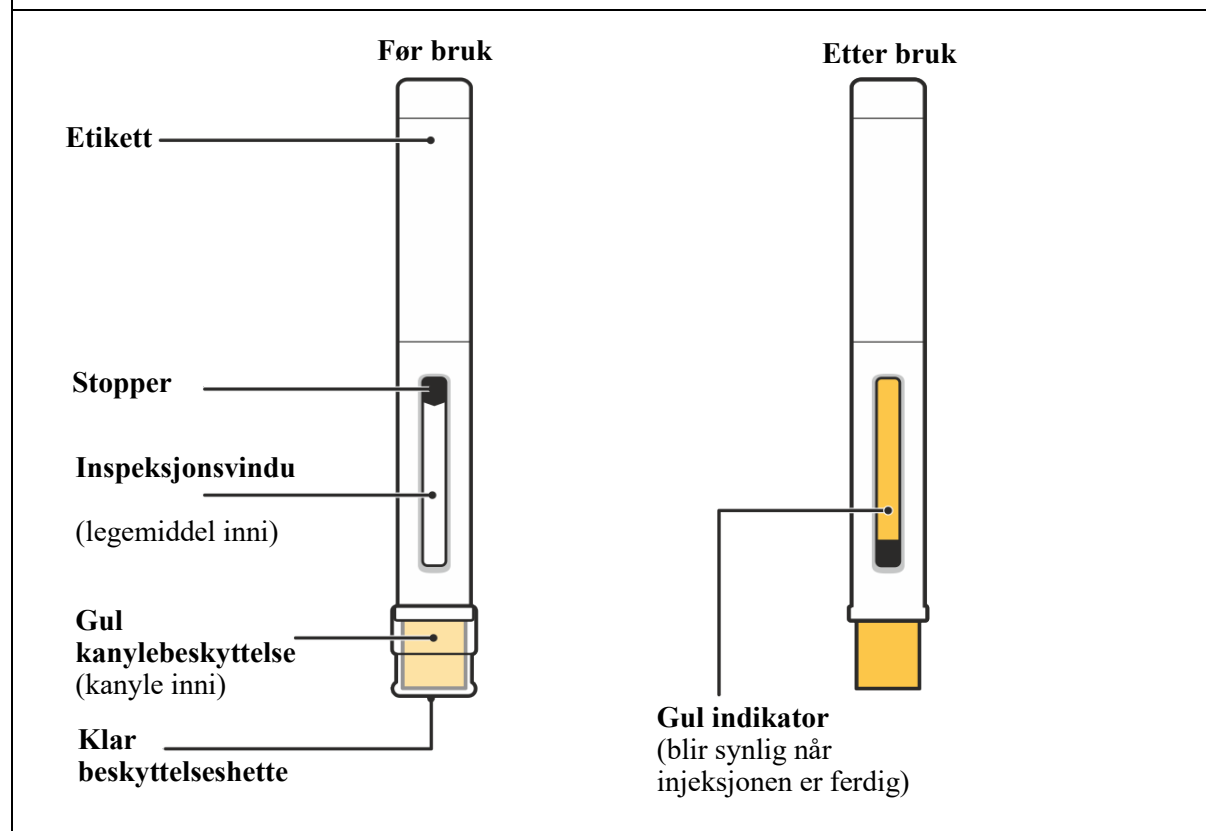
- Oppbevares i kjøleskap før bruk.
- Skal ikke fryses
- Oppbevar den ferdigfylte pennen i pakningen for å beskytte mot lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Hvis nødvendig, kan den ferdigfylte pennen oppbevares i romtemperatur, opp til 30°C, for ikke mer enn 7 dager, når den oppbevares i originalpakningen. Kast pennen på en trygg måte hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 7 dager.
- Skal ikke oppbevares ved mer enn 30°C.

Før bruk av Nucala

Den ferdigfylte pennen skal kun brukes én gang og så kastes.

- Nucala ferdigfylt penn **skal ikke** deles med andre.
- **Ikke** rist pennen.
- **Ikke** bruk pennen hvis du mister den på en hard overflate.
- **Ikke** bruk pennen hvis den ser ødelagt ut.
- **Ikke** fjern beskyttelseshetten før umiddelbart før din injeksjon.

Bli kjent med den ferdigfylte pennen



Forberedelse

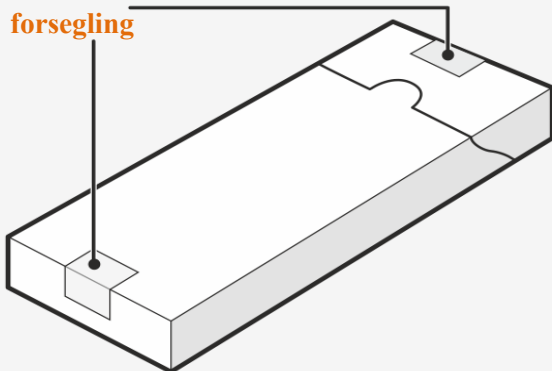
1. Gjør klart det du trenger

Finn en komfortabel, godt opplyst og ren overflate. Forsikre deg om at du har følgende innen rekkevidde:

- Nucala ferdigfylt penn
- Alkoholserviett (ikke inkludert)
- Gasbind eller bomullsdott (ikke inkludert)

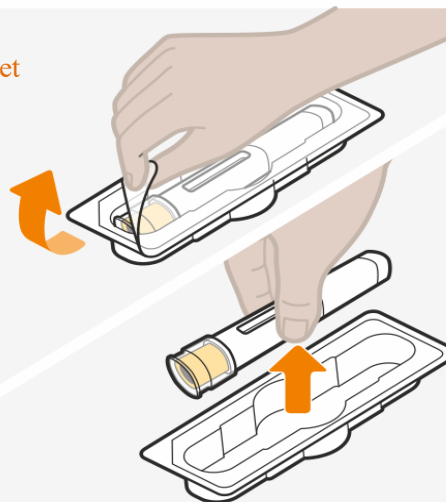
2. Ta ut den ferdigfylte pennen

Sikkerhets-
forsegling



Forsikre deg om at
sikkerhetsforseglingen ikke er brutt

Trekk av
plastlokket



Ta pennen ut av brettet

- Ta pakningen ut av kjøleskapet. Sjekk at sikkerhetsforseglingene ikke er brutt.
- Ta ut brettet fra pakningen.
- Trekk av plastlokket fra brettet.
- Mens du holder på midten av pennen, ta den forsiktig ut av brettet.
- Plasser pennen på en ren, flat overflate, ved romtemperatur, vekk fra direkte sollys og utenfor rekkevidde for barn.

Pennen **skal ikke** brukes hvis sikkerhetsforseglingen på kartongen er brutt.
Hetten **skal ikke** fjernes på dette trinnet.

3. Undersøk og vent 30 minutter før bruk

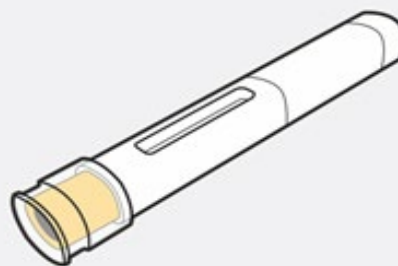
Sjekk
utløpsdatoen



Sjekk legemidlet



Vent 30 minutter



- Sjekk utløpsdatoen på etiketten på pennen.
- Se i inspeksjonsvinduet for å sjekke at væsken er klar (fri for grums eller partikler) og fargeløs til lys gul til lys brun.
- Det er normalt å se en eller flere luftbobler.
- Vent 30 minutter (og ikke mer enn 8 timer) før bruk.

Skal ikke brukes hvis utløpsdatoen har passert.

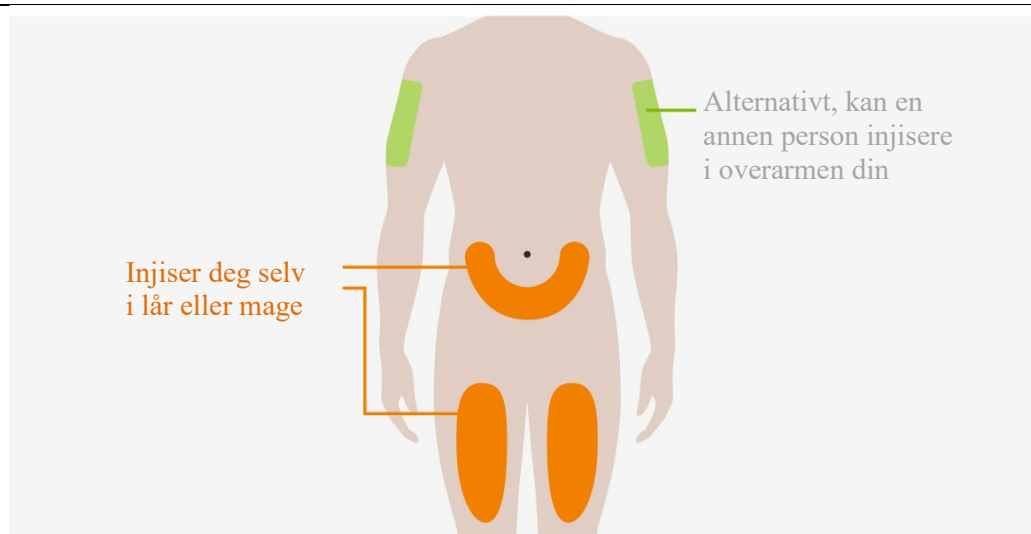
Pennen **skal ikke** varmes i mikrobølgeovn, varmt vann, eller direkte sollys.

Skal ikke injiseres hvis oppløsningen ser grumsete eller misfarget ut, eller har partikler.

Pennen **skal ikke** brukes hvis den har ligget utenfor kartongen i mer enn 8 timer.

Hetten **skal ikke** fjernes på dette trinnet.

4. Velg injeksjonssted

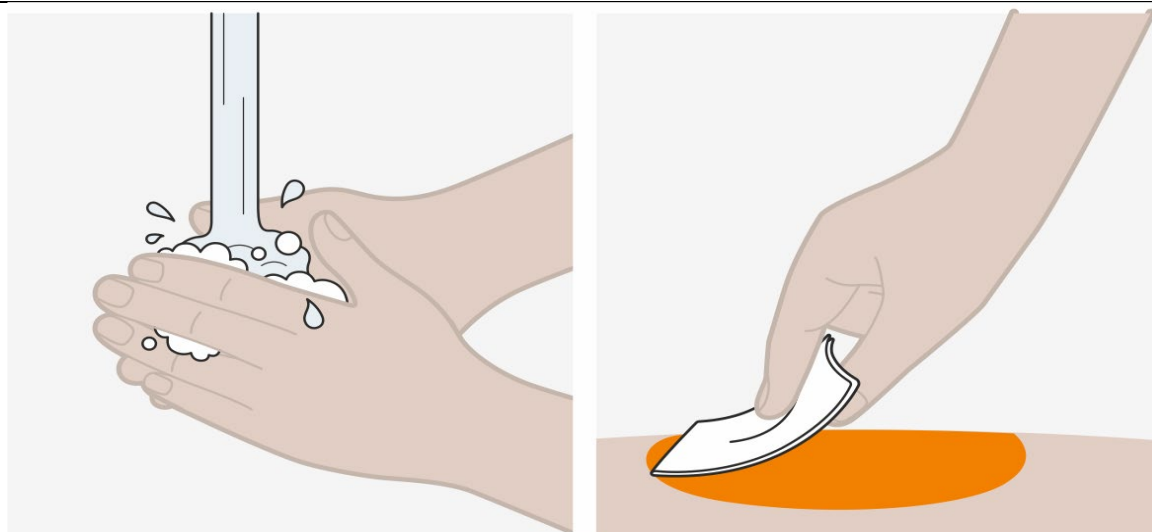


- Du kan injisere Nucala i lårene eller magen din.
- Hvis noen andre gir deg injeksjonen, kan de også injisere i overarmen.
- Hvis du trenger mer enn én injeksjon for å fullføre dosen din, må du sørge for at det er minst 5 cm mellom hvert injeksjonssted.

Skal ikke injiseres der huden din er skadet, sår, rød eller hard.

Skal ikke injiseres innenfor 5 cm fra navlen din.

5. Vask injeksjonsstedet



- Vask hendene dine med såpe og vann.
- Vask injeksjonsstedet med en alkoholserviett og la huden lufttørke.

Ikke ta på injeksjonsstedet igjen før du er ferdig med injeksjonen.

Injiser

6. Fjern den klare beskyttelseshetten

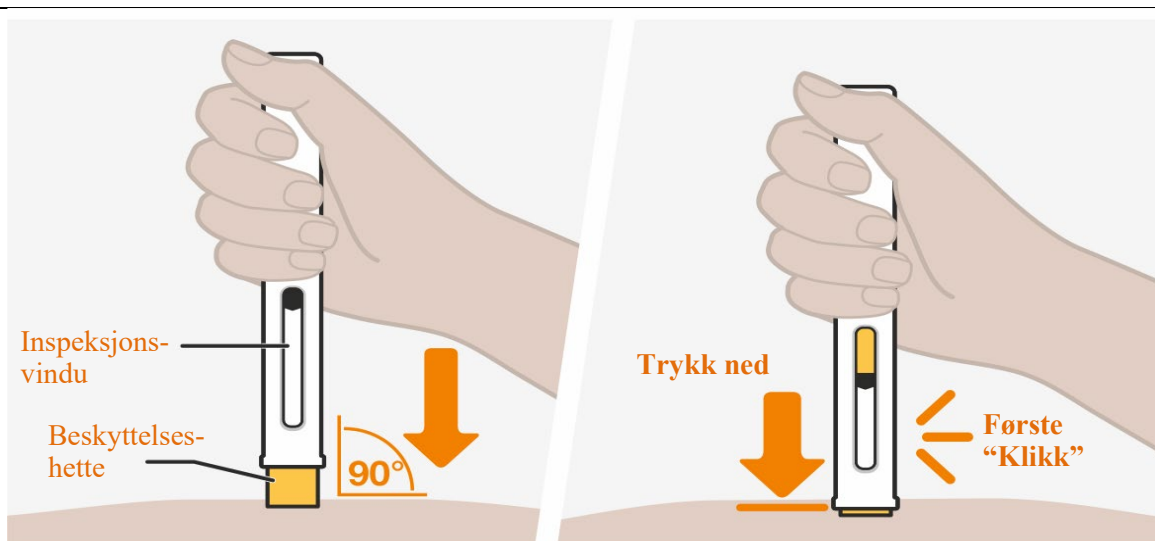


- Fjern den klare beskyttelseshetten fra pennen ved å trekke den rett av.
- Ikke vær bekymret hvis du ser en væskedråpe på tuppen av kanylen. Dette er normalt.
- Injiser umiddelbart etter du har tatt av hetten, og **alltid** innen 5 minutter.

Ikke ta på den gule kanylebeskyttelsen med fingrene dine. Dette kan aktivere pennen for raskt og kan føre til en stikkskade.

Etter fjerning, **ikke** sett hetten tilbake på pennen, siden det kan føre til en uønsket injeksjon.

7. Start injeksjonen

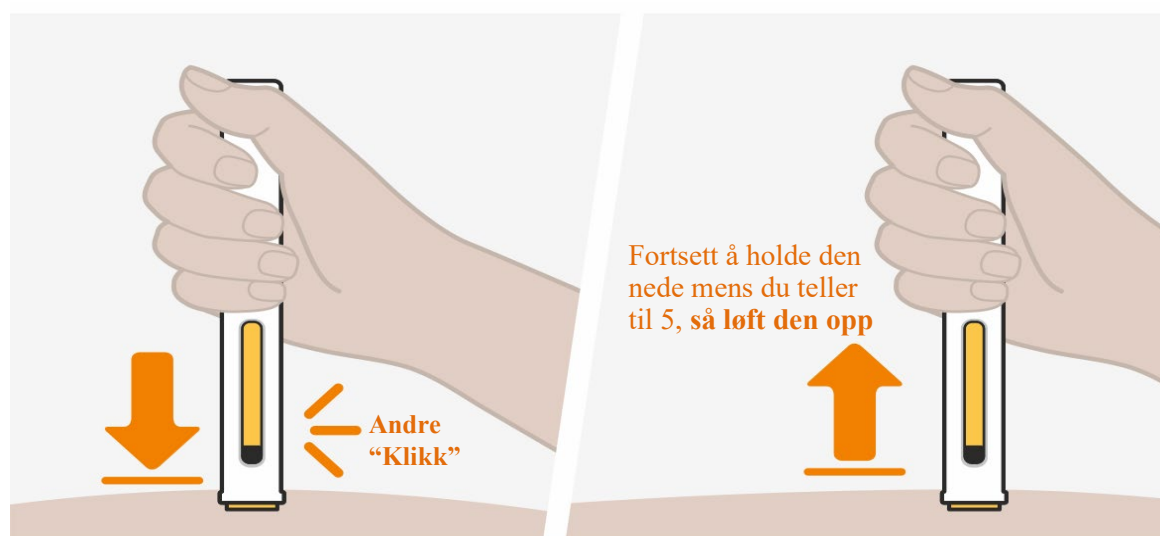


- Hold pennen med injeksjonsvinduet mot deg, så du kan se det, og med den gule kanylebeskyttelsen pekende nedover.
- Plasser pennen rett på injeksjonsstedet med den gule kanylebeskyttelsen flatt mot overflaten av huden din, som vist.
- For å starte injeksjonen, trykk pennen helt ned, og hold den ned mot huden din. Den gule kanylebeskyttelsen vil gli opp i pennen.
- Du vil høre det første «klikket» som forteller deg at injeksjonen har begynt.
- Den gule indikatoren vil bevege seg ned gjennom inspeksjonsvinduet når du får dosen din.

Ikke løft pennen fra huden din i dette trinnet, fordi det kan bety at du ikke får full dose av legemidlet. Injeksjonen din kan ta opptil 15 sekunder å fullføre.

Ikke bruk pennen hvis den gule sikkerhetshetten ikke glir opp slik som beskrevet. Kast den (se steg 9), og start på nytt med en ny penn.

8. Hold pennen på plass for å fullføre injeksjonen



- Fortsett å hold pennen nede til du hører det andre «klikket», og stopperen og den gule indikatoren har stoppet å bevege seg og fylt inspeksjonsvinduet.
- Fortsett å holde pennen på plass mens du teller til 5. Så kan du løfte pennen bort fra huden din.
- Hvis du **ikke** hører det andre «klikket»:
 - Sjekk at inspeksjonsvinduet er fylt med den gule indikatoren.
 - Hvis du er usikker, hold pennen nede i nye 15 sekunder for å være sikker på at injeksjonen er fullført.

Ikke løft pennen før du er sikker på at du har fullført injeksjonen.

- Det kan hende du ser en liten bloddråpe på injeksjonsstedet. Dette er normalt. Trykk en bomullsdott eller gasbind mot området i en liten stund, hvis nødvendig.

Ikke gni på injeksjonsstedet.

Kast

9. Kast den brukte pennen

- Kast den brukte pennen og hetten i overensstemmelse med lokale krav. Hvis nødvendig, spør legen din eller apoteket om råd.
- **Oppbevar dine brukte penner og hetter utenfor syns- og rekkevidde for barn.**

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nucala 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

mepolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nucala er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nucala
3. Hvordan du bruker Nucala
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nucala
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Trinn-for-trinn instruksjoner for bruk

1. Hva Nucala er og hva det brukes mot

Nucala inneholder virkestoffet **mepolizumab**, et *monoklonalt antistoff*. Dette er et protein utviklet for å gjenkjenne en spesifikk substans i kroppen. Nucala brukes til å behandle **alvorlig astma og EGPA** (eosinofil granulomatose med polyangiitt) hos voksne, ungdom og barn fra 6 års alder. Det brukes også til å behandle **CRSwNP** (kronisk rhinosinusitt med nesepolypper) og **HES** (hypereosinofil syndrom) hos voksne.

Mepolizumab, som er virkestoffet i Nucala, blokkerer et protein som heter *interleukin-5*. Ved å hemme effekten av dette proteinet gjør Nucala slik at det produseres færre eosinofiler i benmargen, og dermed at det blir færre eosinofiler i blodet og i lungene.

Alvorlig eosinofil astma

Noen mennesker med alvorlig astma har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet og i lungene. Denne tilstanden kalles *eosinofil astma* – som er den typen astma Nucala kan brukes til å behandle.

Dersom du eller barnet ditt allerede bruker andre legemidler, slik som inhalasjonsmedisiner i høy dose, men likevel ikke har god kontroll på din astma, kan Nucala gjøre at du får færre astmaanfall. Dersom du bruker legemidler som kalles *orale kortikosteroider*, kan Nucala hjelpe til med å redusere den daglige dosen du trenger for å holde din astma under kontroll.

Kronisk rhinosinusitt med nesepolypper (CRSwNP)

CRSwNP er en tilstand hvor man har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet og i slimhinnene i nese og bihuler. Dette kan forårsake symptomer som tett nese og tap av luktesans, og dannelse av myke, gelélignende utvekster (kalt nesepolypper) på innsiden av nesen.

Nucala reduserer mengden eosinofiler i blodet og kan redusere størrelsen på polyppene, lindrer nesetettheten og bidrar til at du slipper å operere bort nesepolyppene.

Nucala kan dessuten bidra til å redusere behovet for *orale kortikosteroider* som du tar for å kontrollere symptomene.

Eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA)

EGPA er en sykdom hvor man har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blod og vev, og i tillegg har en form for *vaskulitt*. Dette innebærer at det er betennelse i blodårene. Sykdommen rammer oftest lungene og bihulene, men kan ofte berøre andre organer som for eksempel hud, hjerte og nyrer.

Nucala kan kontrollere og forsinke utbrudd av slike EGPA-symptomer. Dette legemidlet kan også bidra til å redusere den daglige dosen med *orale kortikosteroider* som du trenger for å kontrollere symptomene dine.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Hypereosinofilt syndrom (HES) er en tilstand hvor det er et høyt antall *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet. Disse cellene kan skade organer i kroppen, særlig hjerte, lunger, nerver og hud. Nucala bidrar til å redusere symptomer og hindre oppblussinger. Dersom du bruker legemidler som kalles *orale kortikosteroider*, kan Nucala hjelpe til med å redusere den daglige dosen som du trenger for å kontrollere symptomene på HES og HES-oppblussinger.

2. Hva du må vite før du bruker Nucala

Bruk ikke Nucala:

- dersom du er **allergisk** overfor mepolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
➔ **Snakk med lege** dersom du tror dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet.

Forverring av astma

Noen mennesker får astmarelaterede bivirkninger eller opplever at astmaen blir verre under behandling med Nucala.

- ➔ **Fortell det til lege eller sykepleier** dersom astmaen din fortsetter å være ukontrollert eller blir verre etter at du har startet behandling med Nucala.

Allergiske reaksjoner og reaksjoner på injeksjonsstedet

Legemidler av denne typen (*monoklonale antistoffer*) kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner når de blir injisert i kroppen (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Hvis du tidligere kan ha hatt en slik reaksjon etter å ha fått en injeksjon eller brukt et legemiddel:

- ➔ **Fortell det til legen din** før du begynner med Nucala.

Parasittinfeksjoner

Nucala kan gjøre kroppens forsvar mot infeksjoner forårsaket av parasitter svakere. Dersom du allerede har en slik infeksjon, bør denne behandles før du starter på behandlingen med Nucala.

Dersom du bor i et område hvor slike infeksjoner er vanlige eller dersom du skal reise til et slikt område:

- ➔ **Snakk med legen din** dersom du tror noe av dette gjelder deg.

Barn og ungdom

Alvorlig eosinofil astma

Ferdigfylt sprøyte er ikke ment for bruk hos **barn under 12 år** til behandling av alvorlig eosinofil astma.

For barn fra 6-11 år, kontakt din lege som vil forskrive den anbefalte dosen av Nucala som skal administreres av en sykepleier eller lege.

CRSwNP

Dette legemidlet er ikke ment for bruk hos **barn eller ungdom under 18 år** til behandling av CRSwNP.

EGPA

Dette legemidlet er ikke ment for bruk hos **barn under 6 år** til behandling av EGPA.

HES

Dette legemidlet er ikke ment for bruk hos **barn eller ungdom under 18 år** til behandling av HES.

Andre legemidler og Nucala

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Andre medisiner mot astma, CRSwNP, EGPA eller HES

- ✗ **Ikke slutt å bruke** den eksisterende medisinen din mot astma, CRSwNP, EGPA eller HES brått når du har begynt å bruke Nucala. Slike legemidler (særlig av typen *orale kortikosteroider*) må trappes gradvis ned avhengig av hvordan du reagerer på Nucala, og under nøye overvåking av legen din.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om innholdsstoffene i Nucala går over i morsmelk. **Dersom du ammer, må du snakke med legen din** før du bruker Nucala.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at de mulige bivirkningene av Nucala vil påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Nucala inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Nucala

Nucala blir gitt som en injeksjon rett under huden (*subkutan injeksjon*).

Legen din eller sykepleier avgjør om du eller din omsorgsperson kan injisere Nucala. Hvis det er hensiktsmessig, vil de gi deg eller din omsorgsperson opplæring i den korrekte måten å bruke Nucala.

Hos barn i alderen 6 til 11 år skal Nucala gis av lege, sykepleier eller en opplært omsorgsperson.

Alvorlig eosinofil astma

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom fra 12 år og eldre er 100 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

CRSwNP

Den anbefalte dosen for voksne er 100 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

EGPA

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom som er 12 år og eldre, er 300 mg. Du vil få 3 injeksjoner hver fjerde uke.

Barn mellom 6 og 11 år

Barn som veier 40 kg eller mer:

Den anbefalte dosen er 200 mg. Du vil få 2 injeksjoner hver fjerde uke.

Barn som veier mindre enn 40 kg:

Den anbefalte dosen er 100 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

Det bør være minst 5 cm mellom hvert injeksjonssted.

HES

Den anbefalte dosen for voksne er 300 mg. Du vil få 3 injeksjoner hver fjerde uke.

Det bør være minst 5 cm mellom hvert injeksjonssted.

Instruksjoner for bruk av ferdigfylt sprøyte er gitt på den andre siden av dette pakningsvedlegget.

Dersom du bruker mer Nucala enn du skal

Hvis du tror du har injisert for mye Nucala, **kontakt legen din**.

Dersom du har gått glipp av en dose Nucala

Du eller din omsorgsperson bør injisere den neste dosen av Nucala så fort du husker den. Hvis du ikke husker at du har gått glipp av en dose før det er tid for neste dose, bare injiser den neste dosen som planlagt. Hvis du er usikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med legen din, apoteket eller sykepleier.

Avbryte behandling med Nucala

Du må ikke slutte med injeksjoner med Nucala uten at legen har anbefalt at du slutter. Avbrudd eller stopp i behandlingen med Nucala kan gjøre at symptomene og anfallene kommer tilbake.

Dersom symptomene dine blir verre under behandlingen med Nucala:

➔ **Snakk med legen din**

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene forårsaket av Nucala er vanligvis milde til moderate, men kan i noen tilfeller være alvorlige.

Allergiske reaksjoner

Noen mennesker kan få allergiske eller allergilignende reaksjoner. Slike reaksjoner kan være vanlige (kan forekomme hos **inntil 1 av 10 personer**). Vanligvis oppstår de innen noen minutter til timer etter injeksjonen, men noen ganger kan det gå opptil flere dager før symptomene viser seg.

Symptomer kan være:

- tetthet i brystet, hoste, pustevansker
- besvimelse, svimmelhet og ørhet (skyldes blodtrykksfall)
- hevelse i øyelokk, ansikt, lepper, tunge eller munn

- elveblest
- utslett

➔ **Oppsøk lege umiddelbart** dersom du tror du (eller barnet ditt) har fått en slik reaksjon.

Hvis du tidligere kan ha hatt en slik reaksjon etter å ha fått en injeksjon eller brukt et legemiddel:

➔ **Fortell det til legen din** før du (eller barnet ditt) begynner med Nucala

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige:

Kan forekomme hos **mer enn 1 av 10** personer:

- hodepine

Vanlige:

Kan forekomme hos **inntil 1 av 10** personer:

- nedre luftveisinfeksjoner (symptomer kan være hoste og feber)
- urinveisinfeksjon (blod i urinen, smertefull og hyppig urinering, feber, korsryggsmerter)
- smerter eller ubehag i øvre del av magen
- feber
- eksem (kløende rødt hudutslett)
- reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, rødhet, hevelse, kløe og en brennende følelse i huden der injeksjonen ble satt)
- ryggsmarter
- artralgi (leddsmerter)
- sår hals
- tett nese

Mindre vanlige:

Kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- herpes zoster (helvetesild)

Sjeldne:

Kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** personer:

- Alvorlige allergiske reaksjoner (*anafylaksi*)

➔ **Fortell det til lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nucala

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C to 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Nucala ferdigfylt sprøyte kan tas ut av kjøleskapet og oppbevares i den uåpnede pakningen i opptil 7 dager ved romtemperatur (opptil 30°C), når den beskyttes mot lys. Kast den hvis den har blitt oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 7 dager.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nucala

Virkestoff er mepolizumab.

Hver 1 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg mepolizumab.

Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Nucala ser ut og innholdet i pakningen

Nucala leveres som en 1 ml klar til blakket, fargeløs til lysegul til lysebrun oppløsning i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk.

Nucala er tilgjengelig i en pakning med 1 ferdigfylt sprøyte, eller i en flerpakning bestående av 3 x 1 ferdigfylte sprøyter eller 9 x 1 ferdigfylte sprøyter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος**Magyarország**

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tηλ: +357 80070017

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

7. Trinn-for-trinn-instruksjoner for bruk av 100 mg ferdigfylt sprøyte

Administreres hver fjerde uke

Følg disse instruksjonene om hvordan den ferdigfylte sprøyten skal brukes. Dersom man ikke følger disse instruksjonene kan det påvirke effekten av den ferdigfylte sprøyten. Du skal også få opplæring i hvordan den ferdigfylte sprøyten skal brukes. Nucala ferdigfylt sprøyte er **kun for bruk under huden** (subkutan).

Hvordan Nucala oppbevares

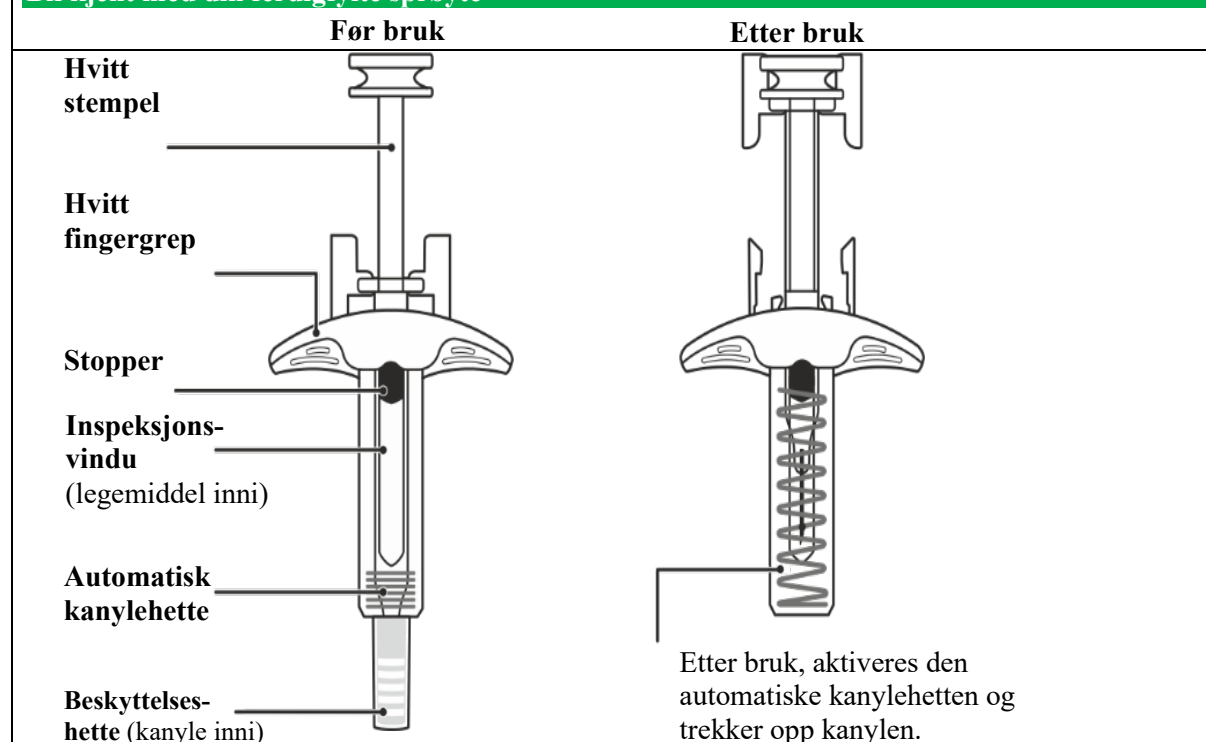
- Oppbevares i kjøleskap før bruk.
- Skal ikke fryses
- Oppevar den ferdigfylte sprøyten i pakningen for å beskytte mot lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Hvis nødvendig, kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i romtemperatur, opptil 30°C, for ikke mer enn 7 dager, når den oppbevares i originalpakningen. Kast sprøyten på en trygg måte hvis den har vært utenfor kjøleskap i mer enn 7 dager.
- Skal ikke oppbevares ved mer enn 30°C.

Før bruk av Nucala

Den ferdigfylte sprøyten skal kun brukes én gang og så kastes.

- Nucala ferdigfylt sprøyte **skal ikke** deles med en annen person.
- **Ikke** rist sprøyten.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis du mister den på en hard overflate.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis den ser ødelagt ut.
- **Ikke** fjern beskyttelseshetten før umiddelbart før injeksjonen.

Bli kjent med din ferdigfylte sprøyte



Forberedelse

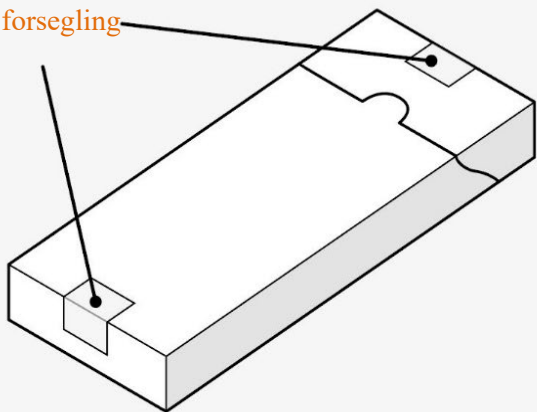
1. Gjør klart det du trenger

Finn en komfortabel, godt opplyst og ren overflate. Forsikre deg om at du har dette innen rekkevidde:

- Nucala ferdigfylt sprøyte
- Alkoholserviett (ikke inkludert)
- Gasbind eller bomullsdott (ikke inkludert)

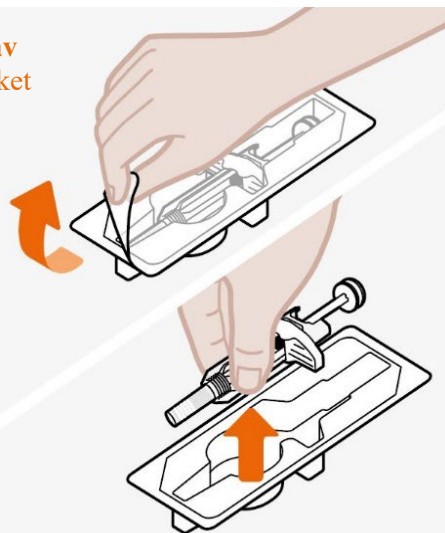
2. Ta ut din ferdigfylte sprøyte

**Sikkerhets-
forsegling**



Forsikre deg om at
sikkerhetsforseglingen ikke er brutt

**Trekk av
plastlokket**



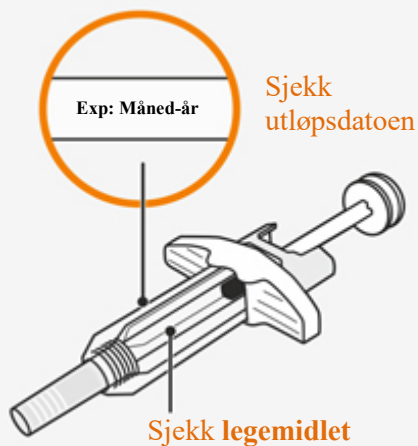
Ta sprøyten ut av brettet

- Ta pakningen ut av kjøleskapet. Sjekk at sikkerhetsforseglingene ikke er brutt.
- Ta ut brettet fra pakningen.
- Trekk av plastlokket fra brettet.
- Mens du holder på midten av sprøyten, ta den forsiktig ut av brettet.
- Plasser sprøyten på en ren, flat overflate, ved romtemperatur, vekk fra direkte sollys og utenfor rekkevidde for barn.

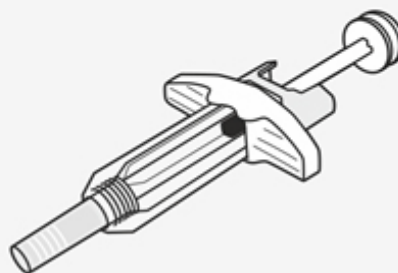
Sprøyten **skal ikke** brukes hvis sikkerhetsforseglingen på kartongen er brutt.

Hetten **skal ikke** fjernes på dette trinnet.

3. Undersøk og vent 30 minutter før bruk



Vent 30 minutter



- Sjekk utløpsdatoen på etiketten på sprøyten.
- Se i inspeksjonsvinduet for å sjekke at væsken er klar (fri for grums eller partikler) og fargeløs og lys gul til lys brun.
- Det er normalt å se en eller flere luftbobler.
- Vent 30 minutter (og ikke mer enn 8 timer) før bruk.

Skal ikke brukes hvis utløpsdatoen har passert.

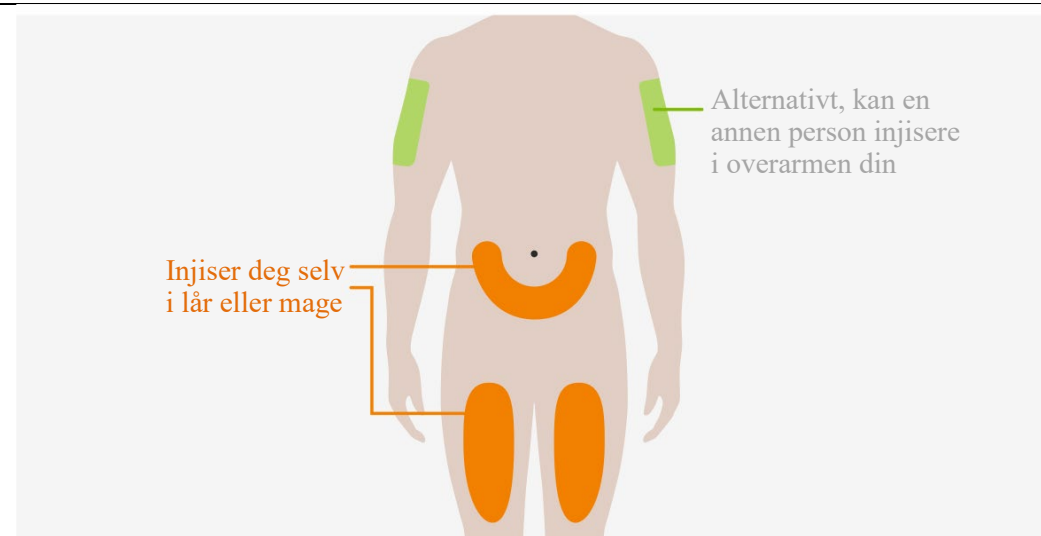
Sprøyten **skal ikke** varmes i mikrobølgeovn, varmt vann, eller direkte sollys.

Skal ikke injiseres hvis oppløsningen ser grumsete eller misfarget ut, eller har partikler.

Sprøyten **skal ikke** brukes hvis den har ligget utenfor kartongen i mer enn 8 timer.

Hetten **skal ikke** fjernes på dette trinnet.

4. Velg injeksjonssted

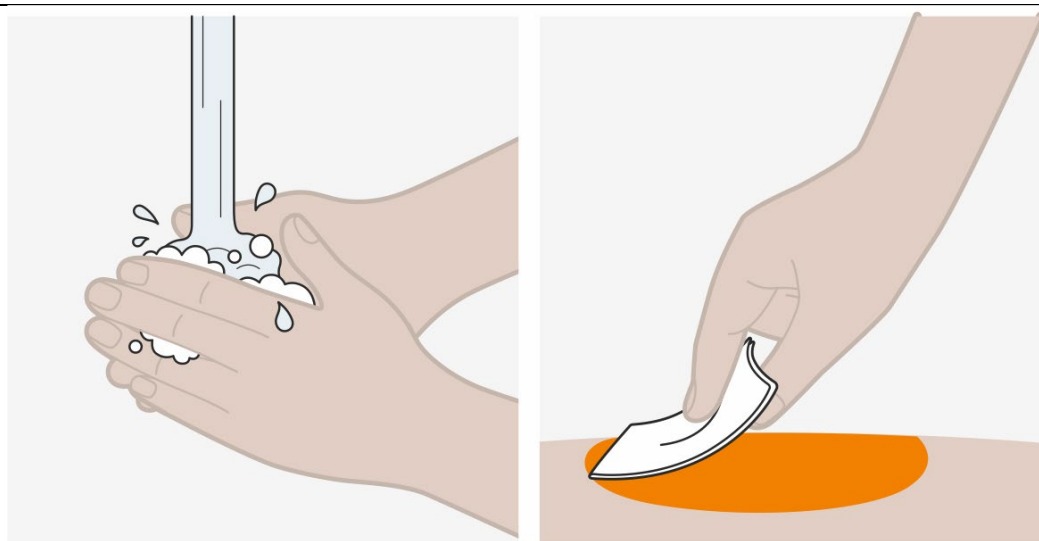


- Du kan injisere Nucala i lårene eller magen din.
- Hvis noen andre gir deg injeksjonen, kan de også injisere deg i overarmen.
- Hvis du trenger mer enn én injeksjon for å fullføre dosen må det være en avstand på minst 5 cm mellom hvert injeksjonssted.

Skal ikke injiseres der huden din er skadet, sår, rød eller hard.

Skal ikke injiseres innenfor 5 cm fra navlen din.

5. Vask injeksjonsstedet



- Vask hendene dine med såpe og vann.
 - Vask injeksjonsstedet med en alkoholserviett og la huden lufttørke.
- Ikke** ta på injeksjonsstedet igjen før etter du er ferdig med injeksjonen.

Injiser

6. Fjern kanylehetten



- Fjern kanylehetten fra sprøyten ved å trekke den rett av, mens du trekker hånden din vekk fra kanyletuppen (som vist). Det kan hende du må trekke kanylehetten hardt av for å fjerne den.
- **Ikke** vær bekymret hvis du ser en væskedråpe på tuppen av kanylen. Dette er normalt.
- Injiser umiddelbart etter du har tatt av kanylehetten, og **alltid** innen 5 minutter.

Ikke la kanylen røre noen overflater.

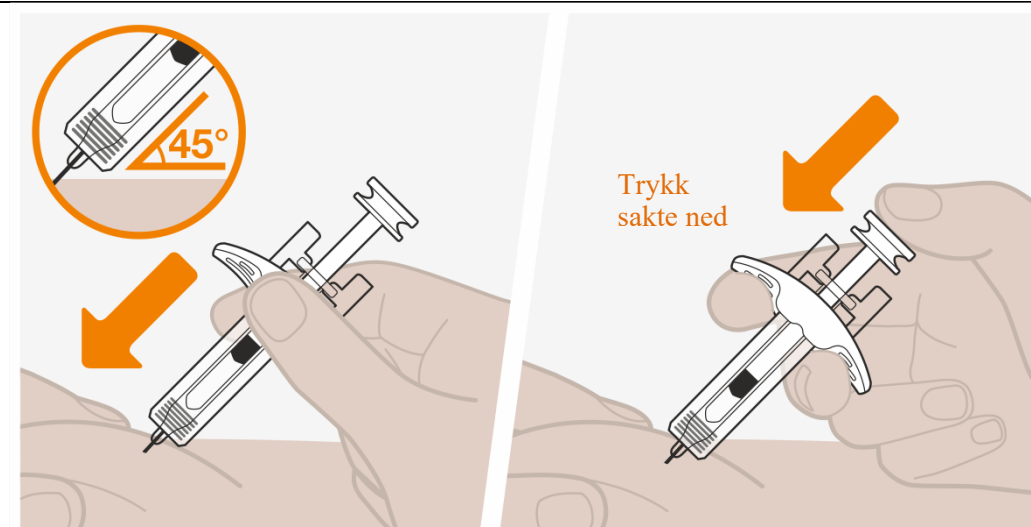
Ikke rør kanylen.

Ikke rør stempelet på dette trinnet, siden du ved et uhell kan presse ut væske og vil dermed ikke få din fulle dose.

Ikke fjern noen luftbobler fra sprøyten.

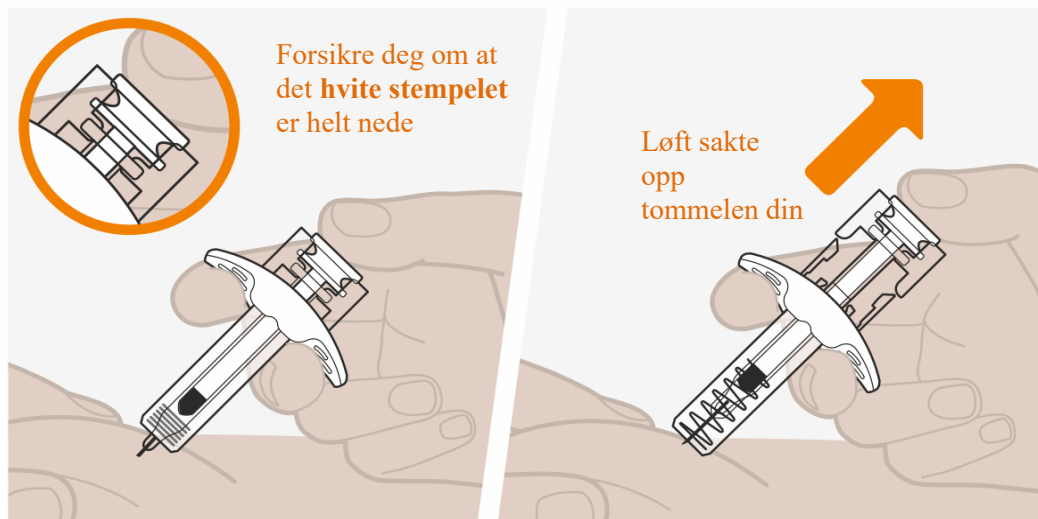
Ikke sett kanylehetten tilbake på sprøyten, siden det kan føre til en stikkskade.

7. Start injeksjonen



- Bruk din ledige hånd til å knipe sammen huden rundt injeksjonsstedet. Hold i hudfolden gjennom hele injeksjonen.
- Injiser hele kanylen inn i hudfolden du holder i, i en 45° vinkel, som vist.
- Plasser tommelen din på stempelet og plasser fingrene dine på det hvite fingergrepet, som vist.
- Trykk stempelet sakte ned for å injisere din fulle dose.

8. Fullfør injeksjonen



- Forsikre deg om at stempelet er trykt helt ned, helt til stopperen når bunnen av sprøyten og hele oppløsningen er injisert.
- Løft tommelen din sakte opp. Dette tillater stempelet å gå opp og kanylen til å gå inn i sprøyten.
- Når du er ferdig, løsne grepet om hudfolden du har holdt i.
- Det kan hende du ser en liten bloddråpe på injeksjonsstedet. Dette er normalt. Trykk en bomullsdott eller gasbind mot området en liten stund, hvis nødvendig.
- **Ikke** sett kanylehetten tilbake på sprøyten.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet.

Kast

9. Kast den brukte sprøyten

- Kast den brukte sprøyten og kanylehetten i overensstemmelse med lokale krav. Hvis nødvendig, snakk med legen din eller apoteket om råd.
- **Oppbevar dine brukte sprøyter og kanylehetter utenfor syns- og rekkevidde for barn.**

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nucala 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

mepolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut til et barn som du har omsorg for. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dem til barnet du har omsorg for.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nucala er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nucala
3. Hvordan du bruker Nucala
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nucala
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Trinn-for-trinn instruksjoner for bruk

1. Hva Nucala er og hva det brukes mot

Nucala inneholder virkestoffet **mepolizumab**, som er et *monoklonalt antistoff*, en type protein som er utformet for å kjenne igjen og feste seg til et bestemt målstoff i kroppen. Det brukes til å behandle **alvorlig astma** hos voksne, ungdommer og barn fra 6 år og oppover.

Noen mennesker med alvorlig astma har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet og i lungene. Denne tilstanden kalles *eosinofil astma* – som er den typen astma Nucala kan brukes til å behandle.

Dersom barnet allerede bruker andre legemidler, slik som inhalasjonsmedisiner i høy dose, men likevel ikke har god kontroll på sin astma, kan Nucala gjøre at det får færre astmaanfall.

Dersom barnet bruker legemidler som kalles *orale kortikosteroider*, kan Nucala hjelpe til med å redusere den daglige dosen som trengs for å holde astmaen under kontroll.

Mepolizumab, virkestoffet i Nucala, blokkerer et protein kalt *interleukin-5*. Gjennom å blokkere virkningen til dette proteinet begrenser mepolizumab dannelsen av eosinofiler i beinmargen og reduserer mengden eosinofiler i blodstrømmen og lungene.

2. Hva du må vite før du bruker Nucala

Bruk ikke Nucala:

- dersom barnet du har omsorg for, er **allergisk** overfor mepolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
➔ **Snakk med lege** dersom du tror dette gjelder for barnet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet.

Forverring av astma

Noen mennesker får astmarelaterte bivirkninger eller opplever at astmaen blir verre under behandling med Nucala.

- ➔ **Fortell det til lege eller sykepleier** dersom astmaen din fortsetter å være ukontrollert eller blir verre etter at du har startet behandling med Nucala.

Allergiske reaksjoner og reaksjoner på injeksjonsstedet

Legemidler av denne typen (*monoklonale antistoffer*) kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner når de blir injisert i kroppen (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Hvis barnet tidligere kan ha hatt en lignende reaksjon etter å ha fått en injeksjon eller brukt et legemiddel:

- ➔ **Fortell det til legen** før du gir Nucala.

Parasittinfeksjoner

Nucala kan gjøre kroppens forsvar mot infeksjoner forårsaket av parasitter svakere. Dersom barnet allerede har en slik infeksjon, bør denne behandles før du starter på behandlingen med Nucala. Dersom barnet bor i et område hvor slike infeksjoner er vanlige eller dersom det skal reise til et slikt område:

- ➔ **Snakk med legen** hvis du tror at noe av dette kan gjelde for barnet.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke beregnet for bruk på **barn under 6 år**.

Andre legemidler og Nucala

Fortell det til legen din dersom barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Andre legemidler mot astma

- ✗ **Ikke slutt å gi** barnets medisin mot astma brått når det har begynt å bruke Nucala. Slike legemidler (særlig av typen *orale kortikosteroider*) må trappes gradvis ned avhengig av hvordan barnet reagerer på Nucala, og under nøye overvåking av legen din.

Graviditet og amming

Pasienter som er gravide, tror de kan være gravide eller planlegger å bli gravid, må **snakke med lege** før de tar dette legemidlet.

Det er ukjent om innholdsstoffene i Nucala går over i morsmelk hos mennesker. **Pasienter som ammer, må snakke med legen sin** før de bruker Nucala.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at de mulige bivirkningene av Nucala vil påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Nucala inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Nucala

Nucala blir gitt som en injeksjon rett under huden (*subkutan injeksjon*).

Legen din eller sykepleier avgjør om du kan injisere Nucala for barnet du har omsorg for. Hvis det er hensiktsmessig, vil de gi deg opplæring i den korrekte måten å bruke Nucala.

Den anbefalte dosen for barn fra 6 til 11 år er 40 mg. Du vil gi 1 injeksjon hver fjerde uke.

Instruksjoner for bruk av ferdigfylt sprøyte er gitt på den andre siden av dette pakningsvedlegget.

Dersom du bruker mer Nucala enn du skal

Hvis du tror du har injisert for mye Nucala, **kontakt legen din**.

Dersom du har gått glipp av en dose Nucala

Du bør injisere den neste dosen av Nucala så fort du husker den. Hvis du ikke husker at du har gått glipp av en dose før det er tid for neste dose, bare injiser den neste dosen som planlagt. Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker på hva du skal gjøre.

Avbryte behandling med Nucala

Du må ikke slutte å gi injeksjoner med Nucala uten at legen har anbefalt at du slutter. Avbrudd eller stopp i behandlingen med Nucala kan gjøre at astmasymptomene og anfallene til barnet kommer tilbake.

Dersom symptomene til barnet blir verre under behandlingen med Nucala:

➔ Snakk med legen din

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene forårsaket av Nucala er vanligvis milde til moderate, men kan i noen tilfeller være alvorlige.

Allergiske reaksjoner

Noen mennesker kan få allergiske eller allergilignende reaksjoner. Slike reaksjoner kan være vanlige (kan forekomme hos **inntil 1 av 10 personer**). Vanligvis oppstår de innen noen minutter til timer etter injeksjonen, men noen ganger kan det gå opptil flere dager før symptomene viser seg.

Symptomer kan være:

- tetthet i brystet, hoste, pustevansker
- besvimelse, svimmelhet og ørhet (skyldes blodtrykksfall)
- hevelse i øyelokk, ansikt, lepper, tunge eller munn
- elveblest
- utslett

➔ **Oppsøk lege umiddelbart** dersom du tror at barnet kan ha fått en slik reaksjon.

Hvis barnet tidligere kan ha hatt en lignende reaksjon etter å ha fått en injeksjon eller brukt et legemiddel:

➔ **Fortell det til legen** før barnet blir gitt Nucala

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige: Kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer:

- hodepine

Vanlige: Kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer:

- nedre luftveisinfectionsjoner (symptomer kan være hoste og feber)
- urinveisinfeksjon (blod i urinen, smertefull og hyppig urinering, feber, korsryggsmerter)
- smerte eller ubehag i øvre del av magen
- feber
- eksem (kløende rødt hudutslett)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, rødhet, hevelse, kløe og en brennende følelse i huden der injeksjonen ble satt)
- ryggsmarter
- artralgi (leddsmerter)
- sår hals
- tett nese

Mindre vanlige:

Kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- herpes zoster (helvetesild)

Sjeldne:

Kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer:

- Alvorlige allergiske reaksjoner (*anafylaksi*)

➔ **Fortell det til lege eller sykepleier umiddelbart** dersom barnet får noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nucala

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Nucala etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C til 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Nucala ferdigfylt sprøyte kan tas ut av kjøleskapet og oppbevares i uåpnet eske i opptil 7 dager ved romtemperatur (opptil 30 °C), når beskyttet mot lys. Kast hvis den har vært ute av kjøleskapet i mer enn 7 dager.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nucala

Virkestoff er mepolizumab.

Hver 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg mepolizumab.

Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, sitronsyre monohydrat, polysorbat 80, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæske.

Hvordan Nucala ser ut og innholdet i pakningen

Nucala leveres som en 0,4 ml klar til blakket, fargeløs til lysegul til lysebrun oppløsning i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk.

Nucala fås i en pakke som inneholder 1 ferdigfylt sprøyte, eller i flerpakninger med 3 x 1 ferdigfylte sprøyter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Polska

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

es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

7. Trinn-for-trinn-instruksjoner for bruk av 40 mg ferdigfylt sprøyte

Administreres hver 4. uke.

Følg disse instruksjonene om hvordan den ferdigfylte sprøyten skal brukes. Dersom man ikke følger disse instruksjonene, kan det påvirke effekten av den ferdigfylte sprøyten. Du skal også få opplæring i hvordan den ferdigfylte sprøyten skal brukes. Nucala ferdigfylt sprøyte er **kun for bruk under huden** (subkutan).

Hvordan du oppbevarer Nucala

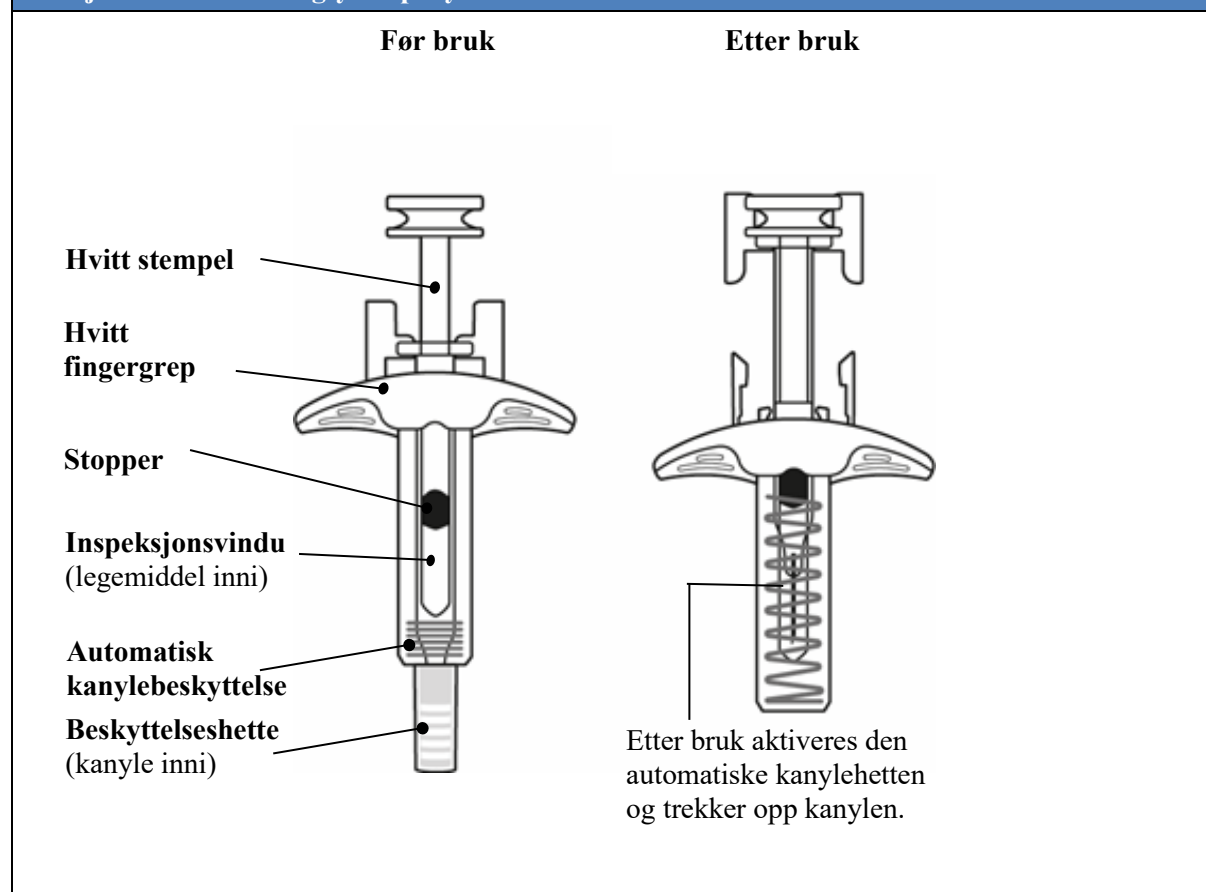
- Oppbevares i kjøleskap før bruk.
- Skal ikke fryses
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i pakningen for å beskytte mot lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Om nødvendig kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i romtemperatur, opptil 30 °C, i maksimalt 7 dager når den oppbevares i originalpakningen. Kast sprøyten på en trygg måte hvis den har vært utenfor kjøleskap i mer enn 7 dager.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.

Før bruk av Nucala

Den ferdigfylte sprøyten skal kun brukes én gang og så kastes.

- Nucala ferdigfylt sprøyte **skal ikke** deles med en annen person.
- **Ikke** rist sprøyten.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis du mister den på en hard overflate.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis den ser skadet ut.
- **Ikke** fjern beskyttelseshetten før umiddelbart før injeksjonen.

Bli kjent med din ferdigfylte sprøyte



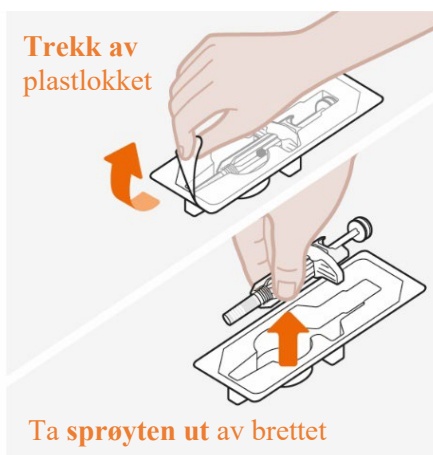
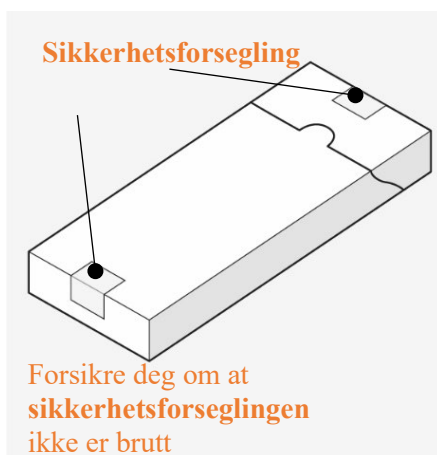
Forberedelse

1. Gjør klart det du trenger

Finn en komfortabel, godt opplyst og ren overflate. Forsikre deg om at du har dette innen rekkevidde:

- Nucala ferdigfylt sprøyte
- Alkoholserviett (ikke inkludert)
- Gasbind eller bomullsdott (ikke inkludert)

2. Ta ut den ferdigfylte sprøyten



- Ta pakningen ut av kjøleskapet. Sjekk at sikkerhetsforseglingene ikke er brutt.
- Ta ut brettet fra pakningen.
- Trekk av plastlokket fra brettet.
- Ta sprøyten forsiktig ut av brettet mens du holder den på midten.
- Plasser sprøyten på en ren, flat overflate, ved romtemperatur, vekk fra direkte sollys og utenfor rekkevidde for barn.

Sprøyten **skal ikke** brukes hvis sikkerhetsforseglingen på kartongen er brutt.
Hetten **skal ikke** fjernes på dette trinnet.

3. Undersøk og vent 30 minutter før bruk



- Sjekk utløpsdatoen på etiketten på sprøyten.
- Se i inspeksjonsvinduet for å sjekke at væsken er klar (fri for grums eller partikler) og fargeløs til lys gul til lys brun.
- Det er normalt å se en eller flere luftbobler.
- Vent 30 minutter (og ikke mer enn 8 timer) før bruk.

Skal ikke brukes hvis utløpsdatoen har passert.

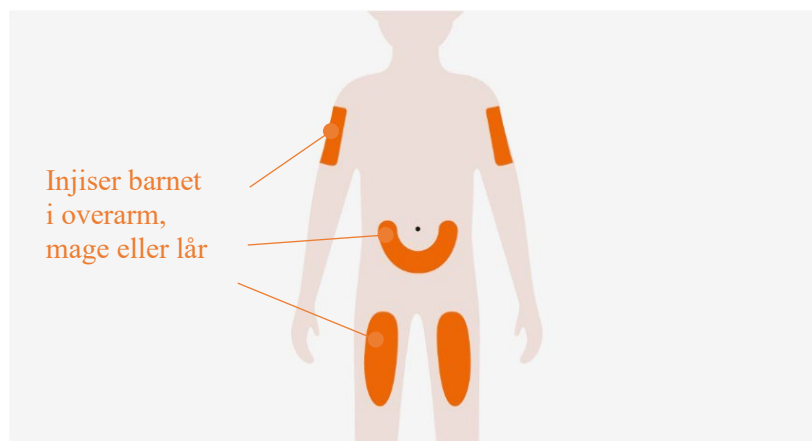
Sprøyten **skal ikke** varmes i mikrobølgeovn, varmt vann, eller direkte sollys.

Skal ikke injiseres hvis oppløsningen ser grumsete eller misfarget ut, eller har partikler.

Sprøyten **skal ikke** brukes hvis den har ligget utenfor esken i mer enn 8 timer.

Hetten **skal ikke** fjernes på dette trinnet.

4. Velg injeksjonssted

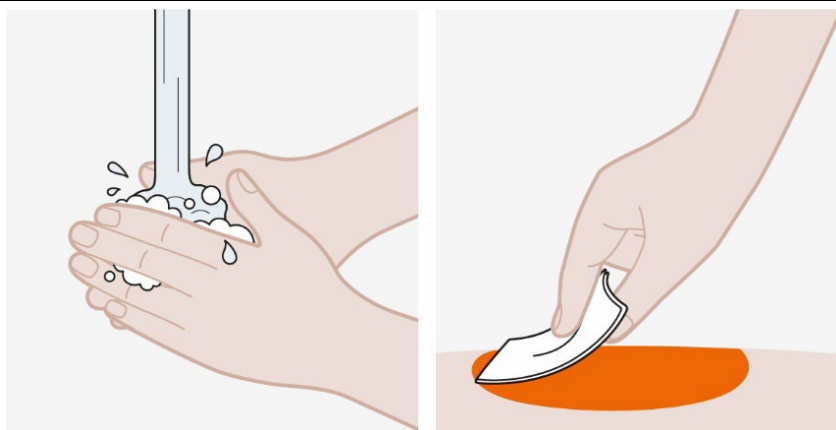


- Du kan injisere Nucala i overarmen, magen eller låret på barnet du har omsorg for.

Skal ikke injiseres der huden er skadet, sår, rød eller hard.

Skal ikke injiseres innenfor 5 cm fra navlen.

5. Vask injeksjonsstedet



- Vask hendene dine med såpe og vann.
- Vask injeksjonsstedet med en alkoholserviett og la huden lufttørke.

Ikke ta på injeksjonsstedet igjen før etter du er ferdig med injeksjonen.

Injiser

6. Fjern kanylehetten



- Fjern kanylehetten fra sprøyten ved å trekke den rett av, mens du trekker hånden din vekk fra kanyletuppen (som vist). Det kan hende du må trekke kanylehetten hardt av for å fjerne den.
- **Ikke** vær bekymret hvis du ser en væskedråpe på tuppen av kanylen. Dette er normalt.
- Injiser umiddelbart etter du har tatt av kanylehetten, og **alltid** innen 5 minutter.

Ikke la kanylen røre noen overflater.

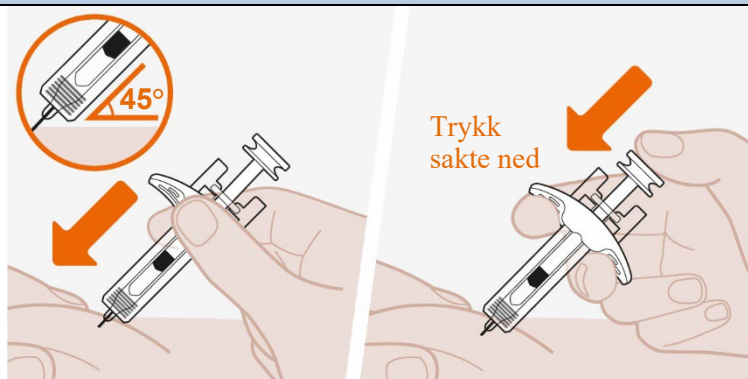
Ikke rør kanylen.

Ikke rør stempelet på dette trinnet, siden du ved et uhell kan presse ut væske og vil dermed ikke få din fulle dose.

Ikke fjern noen luftbobler fra sprøyten.

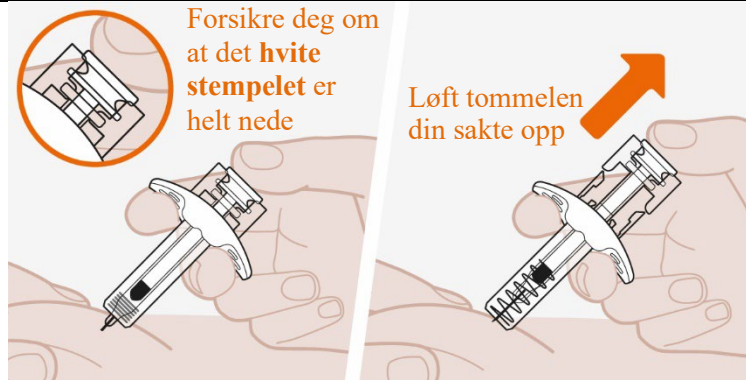
Ikke sett kanylehetten tilbake på sprøyten, siden det kan føre til en stikkskade.

7. Start injeksjonen



- Bruk din ledige hånd til å knipe sammen huden rundt injeksjonsstedet. Hold i hudfolden gjennom hele injeksjonen.
- Injiser hele kanylen inn i hudfolden du holder i, i en 45° vinkel, som vist.
- Plasser tommelen din på stempelet og plasser fingrene dine på det hvite fingergrepet, som vist.
- Trykk stempelet sakte ned for å injisere din fulle dose.

8. Fullfør injeksjonen



- Forsikre deg om at stempelet er trykt helt ned, helt til stopperen når bunnen av sprøyten og hele oppløsningen er injisert.
- Løft tommelen din sakte opp. Dette tillater stempelet å gå opp og kanylen til å gå inn i sprøyten.
- Når du er ferdig, løsne grepet om hudfolden du har holdt i.
- Det kan hende du ser en liten bloddråpe på injeksjonsstedet. Dette er normalt. Trykk en bomullsdott eller gasbind mot området en liten stund, hvis nødvendig.
- **Ikke** sett kanylehetten tilbake på sprøyten,
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet.

Kast

9. Kast den brukte sprøyten

- Kast den brukte sprøyten og kanylehetten i overensstemmelse med lokale krav. Hvis nødvendig, snakk med legen din eller apoteket om råd.
- **Oppbevar dine brukte sprøyter og kanylehetter utenfor syns- og rekkevidde for barn.**

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nucala 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning mepolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nucala er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nucala
3. Hvordan du bruker Nucala
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nucala
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Trinn-for-trinn instruksjoner for bruk

1. Hva Nucala er og hva det brukes mot

Nucala inneholder virkestoffet **mepolizumab**, et *monoklonalt antistoff*. Dette er et protein utviklet for å gjenkjenne en spesifikk substans i kroppen. Nucala brukes til å behandle **alvorlig astma og EGPA** (eosinofil granulomatose med polyangiitt) hos voksne, ungdom og barn fra 6 års alder. Det brukes også til å behandle **CRSwNP** (kronisk rhinosinusitt med nesepolypper) og **HES** (hypereosinofilt syndrom) hos voksne.

Mepolizumab, som er virkestoffet i Nucala, blokkerer et protein som heter *interleukin-5*. Ved å hemme effekten av dette proteinet gjør Nucala slik at det produseres færre eosinofiler i benmargen, og dermed at det blir færre eosinofiler i blodet og i lungene.

Alvorlig eosinofil astma

Noen mennesker med alvorlig astma har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet og i lungene. Denne tilstanden kalles *eosinofil astma* – som er den typen astma Nucala kan brukes til å behandle.

Dersom du eller barnet ditt allerede bruker andre legemidler, slik som inhalasjonsmedisiner i høy dose, men likevel ikke har god kontroll på din astma, kan Nucala gjøre at du får færre astmaanfall. Dersom du bruker legemidler som kalles *orale kortikosteroider*, kan Nucala hjelpe til med å redusere den daglige dosen du trenger for å holde din astma under kontroll.

Kronisk rhinosinusitt med nesepolypper (CRSwNP)

CRSwNP er en tilstand hvor man har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet og i slimhinnene i nese og bihuler. Dette kan forårsake symptomer som tett nese og tap av luktesans, og dannelse av myke, gelélignende utvekster (kalt nesepolypper) på innsiden av nesen.

Nucala reduserer mengden eosinofiler i blodet og kan redusere størrelsen på polyppene, lindrer nesetettheten og bidrar til at du slipper å operere bort nesepolyppene.

Nucala kan dessuten bidra til å redusere behovet for *orale kortikosteroider* som du tar for å kontrollere symptomene.

Eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA)

EGPA er en sykdom hvor man har for mange *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blod og vev, og i tillegg har en form for *vaskulitt*. Dette innebærer at det er betennelse i blodårene. Sykdommen rammer oftest lungene og bihulene, men kan ofte berøre andre organer som for eksempel hud, hjerte og nyrer.

Nucala kan kontrollere og forsinke utbrudd av slike EGPA-symptomer. Dette legemidlet kan dessuten bidra til å redusere den daglige dosen med *orale kortikosteroider* som du trenger for å holde dine symptomer under kontroll.

Hypereosinofilt syndrom (HES)

Hypereosinofilt syndrom (HES) er en tilstand hvor det er et høyt antall *eosinofiler* (en type hvite blodceller) i blodet. Disse cellene kan skade organer i kroppen, særlig hjerte, lunger, nerver og hud. Nucala bidrar til å redusere symptomer og hindre oppblussinger. Dersom du bruker legemidler som kalles *orale kortikosteroider*, kan Nucala hjelpe til med å redusere den daglige dosen som du trenger for å kontrollere symptomene på HES og HES-oppblussinger.

2. Hva du må vite før du bruker Nucala

Bruk ikke Nucala:

- dersom du er **allergisk** overfor mepolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
➔ **Snakk med lege** dersom du tror dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet.

Forverring av astma

Noen mennesker får astmarelaterte bivirkninger eller opplever at astmaen blir verre under behandling med Nucala.

- ➔ **Fortell det til lege eller sykepleier** dersom astmaen din fortsetter å være ukontrollert eller blir verre etter at du har startet behandling med Nucala.

Allergiske reaksjoner og reaksjoner på injeksjonsstedet

Legemidler av denne typen (*monoklonale antistoffer*) kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner når de blir injisert i kroppen (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Hvis du tidligere kan ha hatt en slik reaksjon etter å ha fått en injeksjon eller brukt et legemiddel:

- ➔ **Fortell det til legen din før du begynner med Nucala.**

Parasittinfeksjoner

Nucala kan gjøre kroppens forsvar mot infeksjoner forårsaket av parasitter svakere. Dersom du allerede har en slik infeksjon, bør denne behandles før du starter på behandlingen med Nucala. Dersom du bor i et område hvor slike infeksjoner er vanlige eller dersom du skal reise til et slikt område:

- ➔ **Snakk med legen din** dersom du tror noe av dette gjelder deg.

Barn

Alvorlig eosinofil astma og EGPA

Dette legemidlet er ikke ment for bruk hos **barn under 6 år** til behandling av alvorlig eosinofil astma eller EGPA.

CRSwNP og HES

Dette legemidlet er ikke ment for bruk hos **barn eller ungdom under 18 år** til behandling av CRSwNP eller HES.

Andre legemidler og Nucala

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Andre medisiner mot astma, CRSwNP, EGPA eller HES

Ikke slutt å bruke den eksisterende medisinen din mot astma, CRSwNP, EGPA eller HES brått når du har begynt å bruke Nucala. Slike legemidler (særlig av typen *orale kortikosteroider*) må trappes gradvis ned avhengig av hvordan du reagerer på Nucala, og under nøye overvåking av legen din.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om innholdsstoffene i Nucala går over i morsmelk. **Dersom du ammer, må du snakke med legen din** før du bruker Nucala.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at de mulige bivirkningene av Nucala vil påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Nucala inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg dose, dvs. er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Nucala

Nucala blir gitt som en injeksjon rett under huden (subkutan). Injeksjonen vil bli satt av lege, sykepleier eller annet helsepersonell.

Alvorlig eosinofil astma

Voksne og ungdom fra 12 års alder

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom er 100 mg. Du vil få én injeksjon hver fjerde uke.

Barn mellom 6 og 11 år

Den anbefalte dosen er 40 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

CRSwNP

Voksne

Den anbefalte dosen for voksne er 100 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

EGPA

Voksne og ungdom som er 12 år og eldre

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom er 300 mg. Du vil få 3 injeksjoner hver fjerde uke.

Barn mellom 6 og 11 år

Barn som veier 40 kg eller mer:

Den anbefalte dosen er 200 mg. Du vil få 2 injeksjoner hver fjerde uke.

Barn som veier mindre enn 40 kg:

Den anbefalte dosen er 100 mg. Du vil få 1 injeksjon hver fjerde uke.

Det bør være minst 5 cm mellom hvert injeksjonssted.

HES

Voksne

Den anbefalte dosen for voksne er 300 mg. Du vil få 3 injeksjoner hver fjerde uke.

Det bør være minst 5 cm mellom hvert injeksjonssted.

Dersom du har gått glipp av en dose Nucala

Kontakt legen din eller sykehuset så fort som mulig og avtal en ny time for å få satt injeksjonen.

Avbryte behandling med Nucala

Du må ikke slutte å få injeksjoner med Nucala uten at legen har anbefalt at du slutter. Avbrudd eller stopp i behandlingen med Nucala kan gjøre at symptomene og anfallene kommer tilbake.

Dersom symptomene dine blir verre under behandlingen med Nucala:

➔ Snakk med legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene forårsaket av Nucala er vanligvis milde til moderate, men kan i noen tilfeller være alvorlige.

Allergiske reaksjoner

Noen mennesker kan få allergiske eller allergilignende reaksjoner. Slike reaksjoner kan være vanlige (kan forekomme hos **inntil 1 av 10 personer**). Vanligvis oppstår de innen noen minutter til timer etter injeksjonen, men noen ganger kan det gå opptil flere dager før symptomene viser seg.

Symptomer kan være:

- tetthet i brystet, hoste, pustevansker
- besvimelse, svimmelhet og ørhet (skyldes blodtrykksfall)
- hevelse i øyelokk, ansikt, lepper, tunge eller munn
- elveblest
- utslett

➔ **Oppsøk lege umiddelbart** dersom du tror du (eller barnet ditt) har fått en slik reaksjon.

Hvis du (eller barnet ditt) tidligere kan ha hatt en slik reaksjon etter å ha fått en injeksjon eller brukt et legemiddel:

➔ **Fortell det til legen din** før du begynner med Nucala.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige:

Kan forekomme hos **mer enn 1 av 10 personer**:

- hodepine

Vanlige:

Kan forekomme hos **inntil 1 av 10** personer:

- nedre luftveisinfeksjoner (symptomer kan være hoste og feber)
- urinveisinfeksjon (blod i urinen, smertefull og hyppig urinering, feber, korsryggsmerter)
- smerte eller ubehag i øvre del av magen
- feber
- eksem (kløende rødt hudutslett)
- reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, rødhet, hevelse, kløe og en brennende følelse i huden der injeksjonen ble satt)
- ryggsmarter
- artralgi (leddsmerter)
- sår hals
- tett nese

Mindre vanlige:

Kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- herpes zoster (helvetesild)

Sjeldne:

Kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** personer:

- Alvorlige allergiske reaksjoner (*anafylaksi*)

➔ **Fortell det til lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nucala

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av Nucala**

Virkestoff er mepolizumab. Hvert hetteglass inneholder 100 mg mepolizumab.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 100 mg mepolizumab.

Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumfosfat dibasisk heptahydrat og polysorbat 80.

Hvordan Nucala ser ut og innholdet i pakningen

Nucala er et frysetørket hvitt pulver som leveres i et klart fargeløst hetteglass med en gummipropp.

Nucala er tilgjengelig i en pakning med ett hetteglass, eller i flerpakninger med tre hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

7. Trinn-for-trinn instruksjoner for bruk og håndtering, rekonstituering og administrering

Nucala leveres som et lyofilisert hvitt pulver i hetteglass til engangsbruk, og skal kun brukes til subkutan injeksjon. Rekonstituering skal derfor utføres under aseptiske forhold.

Etter rekonstituering inneholder Nucala 100 mg/ml mepolizumab. Injeksjonsvæsken kan oppbevares mellom 2 °C og 30 °C i maksimalt 8 timer. Konsentrat eller oppløsning som ikke er brukt etter 8 timer skal kasseres.

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av de biologiske legemidlene skal navnet og batch-nummeret til det administrerte produktet dokumenteres tydelig.

Instruksjoner for rekonstituering av hetteglasset

1. **Innholdet i hetteglasset skal rekonstitueres med 1,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.** Bruk fortrinnsvis en 2 til 3 ml sprøyte og en 21 gauge kanyle. Det sterile vannet bør sprøytes loddrett ned mot midten av den lyofiliserte pulverkaken. La hetteglasset stå i romtemperatur under rekonstituering. Beveg forsiktig på hetteglasset med en sirkelbevegelse i 10 sekunder av gangen med 15 sekunders intervaller inntil pulveret er oppløst.

*Merk: Den rekonstituerte væsken **må ikke ristes** under prosedyren, da dette kan føre til skumming eller utfelling av produktet. Rekonstituering tar vanligvis opptil 5 minutter etter at sterilt vann er tilsatt, men det kan ta lengre tid.*

2. Dersom et mekanisk apparat brukes til å virvle hetteglasset, kan rekonstituering oppnås ved å virvle ved 450 rpm i maksimalt 10 minutter. Alternativt er virvling ved 1000 rpm i maksimalt 5 minutter akseptabelt.
3. Etter rekonstituering skal Nucala inspiseres visuelt for partikler og klarhet før bruk. Oppløsningen skal være klar til opaliserende og fargeløs til lysegul eller lysebrun, fri for synlige partikler. Små luftbobler er imidlertid forventet og akseptabelt. Dersom det er partikler i oppløsningen, eller oppløsningen er uklar eller melkeaktig, må den ikke brukes.
4. Dersom den ikke brukes umiddelbart, må den rekonstituerte oppløsningen:
 - Beskyttes mot sollys.
 - Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.
 - Kasseres dersom den ikke brukes innen 8 timer etter rekonstituering.

Instruksjoner for administrering av 100 mg dose

1. For subkutan injeksjon bør det fortrinnsvis brukes en 1 ml polypropylensprøyte med en engangskanyle på 21 gauge til 27 gauge x 13 mm.
2. Trekk opp 1 ml av den rekonstituerte oppløsningen av Nucala fra ett hetteglass rett før administrering. Ikke rist den rekonstituerte oppløsningen under prosedyren, da dette kan føre til skumming eller utfelling.
3. Sett injeksjonen (1 ml, tilsvarende 100 mg mepolizumab) subkutan i overarmen, låret eller magen.

Hvis det trengs mer enn ett hetteglass for å administrere den forskrevne dosen, gjenta trinnene 1 til 3. Det anbefales at hver injeksjon administreres med en avstand på minst 5 cm fra hverandre.

Instruksjoner for administrering av 40 mg dose

1. For subkutan injeksjon bør det fortrinnsvis brukes en 1 ml polypropylensprøyte med en engangskanyle på 21 gauge til 27 gauge x 13 mm.
2. Trekk opp 0,4 ml av den rekonstituerte oppløsningen av Nucala rett før administrering. Ikke rist den rekonstituerte oppløsningen under prosedyren, da dette kan føre til skumming eller utfelling. Destruer resten av oppløsningen.
3. Sett den 0,4 ml injeksjonen (tilsvarende 40 mg mepolizumab) subkutan i overarmen, låret eller magen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for mepolizumab har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om herpes zoster og artralgi fra kliniske studier, litteratur og spontanrapportering etter markedsføring, en nær tidsmessig sammenheng, en positiv «de-challenge» og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom mepolizumab og herpes zoster og mellom mepolizumab og artralgi i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte at produktinformasjonen for produkter som inneholder mepolizumab bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for mepolizumab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder mepolizumab er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).