



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Mepolizumab. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 100 mg Mepolizumab.

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Lyophilisiertes weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma verschrieben werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 40 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle der Erkrankung des Patienten überprüft werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung von Nucala bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wurde durch begrenzte Studien zur Untersuchung von Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ermittelt und durch Modellierungs- und Simulations-

daten unterstützt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Nucala ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt und darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Es kann in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke injiziert werden.

Das Pulver muss vor der Anwendung rekonstituiert werden und die rekonstituierte Lösung sollte sofort verwendet werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Jede Durchstechflasche von Nucala soll für einen einzelnen Patienten verwendet werden und jeglicher Rest in der Durchstechflasche ist zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels klar erkennbar in die Patientenakte eingetragen werden.

Nucala darf nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen eingesetzt werden.

Während der Behandlung kann es zu Asthma-bedingten Nebenwirkungen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn das Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert verbleibt oder sich verschlimmert.

Nach Beginn der Therapie mit Nucala wird ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Reduktion der Kortikosteroiddosen unter ärztlicher Kontrolle und stufenweise erfolgen.

Überempfindlichkeit und verabreichungsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Nucala traten akute und verzögerte systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie), auf. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auf, sind in einigen Fällen jedoch auch verzögert (d.h. typischerweise innerhalb von einigen Tagen). Diese Reaktionen können erstmalig auch nach langfristiger Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Parasitäre Infektionen

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen involviert

sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Nucala eine Infektion erleiden und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Mepolizumab beteiligt. Erhöhte Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine (z.B. IL-6) zeigten durch Interaktion mit ihren entsprechenden Rezeptoren auf Hepatozyten eine Suppression der Bildung von CYP450 Enzymen und Transportern für Arzneistoffe. Dabei ist eine Erhöhung systemischer pro-inflammatorischer Marker bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma jedoch minimal und es existiert kein Hinweis darauf, dass der IL-5-Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelwechselwirkungen mit Mepolizumab wird daher als gering eingeschätzt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Mepolizumab bei Schwangeren vor.

Mepolizumab passiert bei Affen die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Gefährdungspotenzial für das ungeborene Kind ist nicht bekannt.

Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von Nucala während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Nucala bei Schwangeren darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Es gibt keine Daten, ob Mepolizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Cynomolgusaffen ergaben jedoch einen Übergang von Mepolizumab in die Muttermilch. Die Konzentrationen betragen hierbei weniger als 0,5% der Konzentrationen, die im Plasma nachgewiesen wurden.

Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nucala zu beenden ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen



einer anti-IL5-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nucala hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene und Jugendliche

In klinischen Studien bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Rückenschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt 896 erwachsene und 19 jugendliche Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma erhielten in drei placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen entweder eine subkutane oder intravenöse Dosis von Mepolizumab. In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen der beiden placebokontrollierten Studien bei Patienten aufgeführt, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 263).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

In zwei placebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle mit Mepolizumab 100 mg subkutan 8 % und mit Placebo 3 %. Diese Ereignisse waren alle nicht schwerwiegend, von leichter bis mäßiger Intensität und die Mehrzahl klang innerhalb von wenigen Tagen wieder ab. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle traten hauptsächlich zu Beginn der Behandlung und im Zeitraum der ersten 3 Injektionen auf. Für nachfolgende Injektionen wurden weniger Ereignisse berichtet. Die am häufigsten berichteten Manifestationen beinhalteten Schmerzen, Erytheme, Schwellungen, Juckreiz und Brennen.

Kinder und Jugendliche

Bei insgesamt 37 Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren), die an vier placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen teilnahmen (25 davon mit intravenöser oder subkutaner Behandlung mit Mepolizumab), sowie bei insgesamt 36 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 11 Jahren), die Mepolizumab subkutan für 12 Wochen in einer offenen,

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der unteren Atemwege Harnwegsinfektion Pharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)* Anaphylaxie**	Häufig Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasale Kongestion	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekzem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch)*** Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle Fieber	Häufig

* Systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit wurden mit einer vergleichbaren Gesamthäufigkeit wie unter Placebo berichtet. Zu Beispielen für berichtete assoziierte Manifestationen und einer Beschreibung der Zeit bis zum Auftreten siehe Abschnitt 4.4.

** Aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung

*** Im Zusammenhang mit Berichten über systemische, nicht allergische, verabreichungsbedingte Reaktionen waren die häufigsten Manifestationen Hautausschlag, Hitzegefühl und Myalgie. Diese Manifestationen wurden unregelmäßig und von < 1 % der Patienten berichtet, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten.

unkontrollierten Studie erhielten, war das Nebenwirkungsprofil ähnlich dem bei Erwachsenen beobachtet. Es wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: + 49 6103 77 0
Fax: + 49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung von Mepolizumab vor.

Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1500 mg intravenös verabreicht wurden, lieferte keine Hinweise auf eine dosisabhängige Toxizität.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Mepolizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entspre-

chend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX09.

Wirkmechanismus

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1, Kappa), der mit hoher Affinität und Spezifität an humanes Interleukin 5 (IL-5) bindet. IL-5 ist das wichtigste Zytokin für Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen. Mepolizumab hemmt die Bioaktivität von IL-5 mit einer Potenz im nanomolaren Bereich, indem es die Bindung von IL-5 an die Alpha-Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes auf der Zelloberfläche von Eosinophilen verhindert. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (Erwachsene/Jugendliche) war, nach subkutaner Verabreichung einer Dosis von 100 mg alle 4 Wochen für 32 Wochen, die Anzahl der Eosinophilen im Blut ausgehend von einem geometrischen Mittelwert von 290 Zellen/µl zu Studienbeginn auf 40 Zellen/µl in Woche 32 gesunken (n = 182). Dies entspricht einer Reduktion um 84 % gegenüber Placebo.



Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die Mepolizumab subkutan alle 4 Wochen für 12 Wochen verabreicht bekamen, war die Anzahl der Eosinophilen im Blut nach Gabe von 40 mg (bei einem Körpergewicht von < 40 kg) ausgehend von einem geometrischen Mittelwert von 386 Zellen/µl zu Studienbeginn auf 42 Zellen/µl in Woche 12 gesunken (n = 22) und nach Gabe von 100 mg (bei einem Körpergewicht ≥ 40 kg) von 331 Zellen/µl zu Studienbeginn auf 55 Zellen/µl in Woche 12 (n = 10). Dies entspricht einer Reduktion im Vergleich zu Studienbeginn um 89 % bzw. 83 %.

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern wurde eine Abnahme in dieser Größenordnung innerhalb von vier Behandlungswochen beobachtet.

Immunogenität

Im Einklang mit den potenziell immunogenen Eigenschaften von Protein- und Peptidtherapeutika können Patienten nach einer Behandlung Antikörper gegen Mepolizumab entwickeln. In den placebokontrollierten Studien traten bei 15/260 (6 %) der Erwachsenen und Jugendlichen, die mit Mepolizumab 100 mg subkutan behandelt wurden, nach Erhalt von mindestens einer Dosis nachweisbare Antikörper gegen Mepolizumab auf. Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma traten nach subkutaner Gabe von entweder 40 mg (bei einem Körpergewicht < 40 kg) oder 100 mg (bei einem Körpergewicht ≥ 40 kg) bei 2/35 (6 %) nachweisbare Antikörper gegen Mepolizumab auf, nachdem sie mindestens eine Dosis Mepolizumab erhalten hatten. Bei einem erwachsenen Patienten wurden neutralisierende Antikörper festgestellt. Die anti-Mepolizumab-Antikörper hatten bei den meisten Patienten keinen erkennbaren Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Mepolizumab und es gab keine Hinweise auf eine Korrelation zwischen Antikörpertitern und Veränderung der Eosinophilenzahl im Blut.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Mepolizumab bei der Behandlung einer Patientenzielgruppe mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wurde in drei randomisierten, doppelblinden, klinischen Parallelgruppenstudien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren untersucht. Bei diesen Patienten konnte entweder das Asthma mit der aktuellen Standardtherapie, mindestens bestehend aus hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) plus zusätzlicher Erhaltungstherapie(n), nicht kontrolliert werden (mindestens zwei schwere Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten), oder die Patienten waren auf systemische Kortikosteroide angewiesen. Die zusätzlichen Erhaltungstherapien umfassten lang wirksame Beta₂-Agonisten (LABA), Leukotrien-Rezeptorantagonisten, lang wirksame Muskarin-Rezeptor-Antagonisten (LAMA), Theophyllin und orale Kortikosteroide (OCS).

In die beiden Exazerbationsstudien MEA112997 und MEA115588 wurden insgesamt 1192 Patienten aufgenommen. 60 % der Patienten waren weiblich und das mittlere Alter betrug 49 Jahre (Bereich 12–82 Jahre). Der prozentuale Anteil der Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden betrug 31 % bzw. 24 %. Die Patienten mussten eine Vorgeschichte von zwei oder mehr schweren Asthma-Exazerbationen, die eine Behandlung mit oralen oder systemischen Kortikosteroiden erforderten, in den vorangegangenen 12 Monaten aufweisen, sowie eine reduzierte Lungenfunktion zu Studienbeginn (FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilators < 80 % bei Erwachsenen und < 90 % bei Jugendlichen). Die mittlere Anzahl an Exazerbationen im vorangegangenen Jahr betrug 3,6 und die mittlere prognostizierte FEV₁ vor der Anwendung eines Bronchodilators betrug 60 %. Während der Studien erhielten die Patienten weiterhin ihre bestehende Asthmamedikation.

In die Studie MEA115575 zur Reduktion oraler Kortikosteroide wurden insgesamt 135 Patienten (55 % weiblich; mittleres Alter 50 Jahre) aufgenommen, die täglich mit oralen Kortikosteroiden (5–35 mg pro Tag) sowie hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden plus zusätzlicher Erhaltungstherapie behandelt wurden.

Studie MEA112997 (DREAM) zur Dosisfindung und Wirksamkeit

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen 52 wöchigen Parallelgruppenstudie MEA112997 mit 616 Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zeigte Mepolizumab bei intravenöser Anwendung in Dosen von 75 mg, 250 mg oder 750 mg im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen (definiert als Verschlimmerung des Asthmas, die eine Anwendung von oralen/systemischen Kortikosteroiden und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder einen Besuch in der Notaufnahme erforderlich macht) (siehe Tabelle 1).

Studie MEA115588 (MENSA) zur Reduktion von Exazerbationen

MEA115588 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Zusatztherapie bei 576 Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, definiert durch eine Eosinophilenzahl im peripheren Blut von mindestens 150 Zellen/µl

zu Behandlungsbeginn oder von mindestens 300 Zellen/µl in den letzten 12 Monaten, untersucht wurde.

Die Patienten erhielten Mepolizumab 100 mg subkutan, Mepolizumab 75 mg intravenös oder Placebo einmal alle 4 Wochen für 32 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen. In beiden Mepolizumab-Armen waren die Reduktionen im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant (p < 0,001). Tabelle 2 auf Seite 4 zeigt die Ergebnisse für den primären und die sekundären Endpunkte für Patienten, die Mepolizumab oder Placebo subkutan erhalten hatten.

Reduktion der Exazerbationsrate klassifiziert nach Eosinophilenzahl im Blut zu Studienbeginn

Tabelle 3 auf Seite 5 zeigt die Ergebnisse einer gemeinsamen Analyse der beiden Studien (MEA112997 und MEA115588) in Bezug auf die Eosinophilenzahl im Blut zu Studienbeginn. Mit steigender Eosinophilenzahl im Blut bei Studienbeginn nahm die Exazerbationsrate im Placebo-Arm zu. Die Reduktionsrate mit Mepolizumab war größer bei Patienten mit höherer Eosinophilenzahl im Blut.

Studie MEA115575 (SIRIUS) zur Reduktion oraler Kortikosteroide

In der Studie MEA115575 wurde die Wirkung von Mepolizumab 100 mg, das subkutan verabreicht wurde, auf die Senkung des Bedarfs oraler Kortikosteroide (OCS) zur Dauertherapie unter Aufrechterhaltung der Asthma-Kontrolle bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma untersucht. Die Patienten wiesen zu Studienbeginn eine Eosinophilenzahl von ≥ 150/µl Blut oder in den 12 Monaten vor dem Screening eine Eosinophilenzahl von ≥ 300/µl Blut auf. Den Patienten wurde während des Behandlungszeitraums alle 4 Wochen einmal Mepolizumab oder Placebo verabreicht. Die Patienten erhielten während der Studie weiterhin ihre bestehende Asthmamedikation, mit Ausnahme der Dosis ihres oralen Kortikosteroids, die in der OCS-Reduktionsphase (Wochen 4–20) alle 4 Wochen gesenkt wurde, sofern die Asthma-Kontrolle aufrechterhalten wurde.

Insgesamt wurden 135 Patienten in die Studie eingeschlossen: das mittlere Alter betrug 50 Jahre, 55 % der Patienten waren weiblich und 48 % hatten seit mindestens 5 Jahren eine orale Steroidtherapie erhalten. Der Ausgangswert der mittleren Prednison-Äquivalenzdosis betrug ca. 13 mg pro Tag.

Tabelle 1: Häufigkeit klinisch signifikanter Exazerbationen in Woche 52 in der Intent-to-treat-Population

	Mepolizumab intravenös			Placebo n = 155
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	
Exazerbationsrate/Jahr	1,24	1,46	1,15	2,40
Prozentuale Reduktion	48 %	39 %	52 %	
Rate Ratio (95 %-KI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	–

Primärer Endpunkt war die prozentuale Reduktion der Tagesdosis oraler Kortikosteroide in den Wochen 20–24 unter Aufrechterhaltung der Asthma-Kontrolle gemäß definierter Dosisreduktionskategorien (siehe Tabelle 4 auf Seite 5). Die vordefinierten Kategorien umfassten prozentuale Reduktionen, die von einer Reduktion um 90–100% bis zu keiner Abnahme der Prednisondosis nach Ende der Optimierungsphase reichten. Der Vergleich zwischen Mepolizumab und Placebo war statistisch signifikant ($p = 0,008$).

Kinder und Jugendliche

Schweres refraktäres eosinophiles Asthma

In der Studie MEA115588 und in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie 200862 wurden 34 Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) behandelt. Von diesen 34 Patienten erhielten 12 Placebo, 9 erhielten Mepolizumab 75 mg intravenös und 13 erhielten 100 mg subkutan. In einer gemeinsamen Analyse dieser Studien wurde eine Reduktion klinisch signifikanter Exazerbationen um 40% im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen nach Behandlung mit Mepolizumab beobachtet (Rate ratio 0,60; 95%-KI: 0,17; 2,10).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Verabreichung von subkutanen Dosen an Patienten mit Asthma zeigte Mepolizumab über einen Dosisbereich von 12,5 mg bis 250 mg eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei gesunden Probanden oder Patienten mit Asthma wurde Mepolizumab langsam resorbiert, wobei der mediane Zeitraum bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) von 4 bis zu 8 Tagen reichte.

Nach subkutaner Einzelgabe in die Bauchdecke, den Oberschenkel oder den Arm von gesunden Probanden betrug die absolute Bioverfügbarkeit von Mepolizumab 64%, 71% bzw. 75%. Bei Asthmapatienten reichte die absolute Bioverfügbarkeit von Mepolizumab nach subkutaner Gabe in den Arm von 74 bis 80%. Nach wiederholter subkutaner Anwendung alle 4 Wochen wird im *Steady State* eine annähernd zweifache Akkumulation beobachtet.

Verteilung

Nach intravenöser Einzelgabe an Asthmapatienten weist Mepolizumab ein mittleres Verteilungsvolumen von 55 bis 85 ml/kg auf.

Biotransformation

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper und wird durch proteolytische Enzyme abgebaut, die im Körper weit verbreitet und nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung einer Einzeldosis an Asthmapatienten reichte die mittlere systemische Clearance (CL) von 1,9 bis 3,3 ml/Tag/kg und die terminale Halbwertszeit betrug ungefähr 20 Tage. Nach subkutaner Anwendung von Mepolizumab reichte die mittlere terminale Halb-

Tabelle 2: Ergebnisse für den primären und die sekundären Endpunkte in Woche 32 in der Intent-to-treat-Population (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subkutan) n = 194	Placebo n = 191
Primärer Endpunkt		
Häufigkeit klinisch signifikanter Exazerbationen		
Exazerbationsrate pro Jahr	0,83	1,74
Prozentuale Reduktion Rate Ratio (95 %-KI)	53 % 0,47 (0,35; 0,64)	–
p-Wert	< 0,001	
Sekundäre Endpunkte		
Häufigkeit von Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt oder den Besuch einer Notaufnahme erforderten		
Exazerbationsrate pro Jahr	0,08	0,20
Prozentuale Reduktion Rate Ratio (95 %-KI)	61 % 0,39 (0,18; 0,83)	–
p-Wert	0,015	
Häufigkeit von Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten		
Exazerbationsrate pro Jahr	0,03	0,10
Prozentuale Reduktion Rate Ratio (95 %-KI)	69 % 0,31 (0,11; 0,91)	–
p-Wert	0,034	
FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators (ml) in Woche 32		
Ausgangswert (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)	183 (31)	86 (31)
Differenz (Mepolizumab vs. Placebo)	98	
95 %-KI	(11; 184)	
p-Wert	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in Woche 32		
Ausgangswert (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)	–16,0 (1,1)	–9,0 (1,2)
Differenz (Mepolizumab vs. Placebo)	–7,0	
95 %-KI	(–10,2; –3,8)	
p-Wert	< 0,001	

wertszeit ($t_{1/2}$) von 16 bis 22 Tagen. In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde die systemische Clearance von Mepolizumab auf 3,1 ml/Tag/kg geschätzt.

Kinder und Jugendliche

Für die pädiatrische Patientenpopulation liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor (59 Probanden mit eosinophiler Ösophagitis, 55 Probanden mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma). Die Pharmakokinetik von intravenösem Mepolizumab wurde durch eine populationspharmakokinetische Analyse in einer pädiatrischen Studie bei Patienten im Alter von 2–17 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis untersucht. Die pharmakokinetischen Parameter von Kindern und Jugendlichen waren bei Kenntnis der Werte Erwachsener nach Berücksichtigung des Körpergewichts größtenteils voraussagbar. Die Pharmakokinetik von Mepolizumab bei jugendlichen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma in den Phase-3-Studien stimmt mit der von Erwachsenen überein (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Kindern nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde in einer offenen, unkontrollierten Studie mit einer Dauer von 12 Wochen untersucht. Dabei waren die pharmakokinetischen Parameter von Kindern, nach Berücksichtigung von Körpergewicht und Bioverfügbarkeit, weitgehend übereinstimmend mit denen von Erwachsenen und Jugendlichen. Die absolute Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes nach subkutaner Verabreichung scheint dabei vollständig zu sein, verglichen mit derjenigen von Erwachsenen und Jugendlichen, die 76% beträgt. Die Exposition nach subkutaner Gabe von entweder 40 mg (bei einem Körpergewicht < 40 kg) oder 100 mg (bei einem Körpergewicht \geq 40 kg) betrug das 1,32- und 1,97-Fache der Exposition, die bei Erwachsenen nach 100 mg Gabe beobachtet wurde. Im Rahmen einer Untersuchung eines Dosierungsschemas mit subkutaner Verabreichung von 40 mg alle 4 Wochen bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer Körpergewichtsspanne von 15–70 kg wurde



anhand einer PK-Modellierung und -Simulation prognostiziert, dass die Exposition bei diesem Dosierungsschema im Durchschnitt bei 38 % der Exposition von Erwachsenen nach Verabreichung von 100 mg liegen würde. Dieses Dosierungsschema wird auf Grund des breiten therapeutischen Indexes von Mepolizumab als geeignet erachtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Über alle klinischen Studien hinweg liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten von älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) vor (n = 90). Die populationspharmakokinetische Analyse ergab jedoch keine Hinweise auf eine Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Mepolizumab in der Altersgruppe von 12 bis 82 Jahren.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mepolizumab durchgeführt. Auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance zwischen 50 und 80 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Daten von Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 50 ml/min vor.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mepolizumab durchgeführt. Da Mepolizumab durch im Körper weit verbreitete, nicht auf das Lebergewebe beschränkte proteolytische Enzyme abgebaut wird, haben Veränderungen der Leberfunktion wahrscheinlich keine Auswirkung auf die Elimination von Mepolizumab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da es sich bei Mepolizumab um einen monoklonalen Antikörper handelt, wurden keine Studien zur Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potential durchgeführt.

Toxikologie und/oder Pharmakologie bei Tieren

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die intravenöse und subkutane Anwendung bei Affen war mit einer Reduktion der Anzahl peripherer Eosinophilen und der Eosinophilenzahl in der Lunge verbunden. Dies ohne toxikologische Befunde.

Es wird angenommen, dass Eosinophile an den Immunantworten auf einige parasitäre Infektionen beteiligt sind. Studien an Mäusen, die mit Antikörpern gegen IL-5 behandelt wurden oder einen genetisch bedingten IL-5- oder Eosinophilen-Mangel aufwiesen, haben keine verminderte Fähigkeit zur Bekämpfung von parasitären Infektionen gezeigt. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Fertilität

In einer Studie zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionstoxizität bei Mäusen, die mit

Tabelle 3: Gemeinsame Analyse der Rate klinisch signifikanter Exazerbationen nach Eosinophilenzahl im Blut zu Studienbeginn bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma

	Mepolizumab 75 mg i. v./100 mg s. c. n = 538	Placebo n = 346
MEA112997 + MEA115588		
< 150 Zellen/µl		
n	123	66
Exazerbationsrate pro Jahr	1,16	1,73
Mepolizumab vs. Placebo		
Rate ratio (95 % KI)	0,67 (0,46; 0,98)	–
150 bis < 300 Zellen/µl		
n	139	86
Exazerbationsrate pro Jahr	1,01	1,41
Mepolizumab vs. Placebo		
Rate ratio (95 % KI)	0,72 (0,47; 1,10)	–
300 bis < 500 Zellen/µl		
n	109	76
Exazerbationsrate pro Jahr	1,02	1,64
Mepolizumab vs. Placebo		
Rate ratio (95 % KI)	0,62 (0,41; 0,93)	–
≥ 500 Zellen/µl		
n	162	116
Exazerbationsrate pro Jahr	0,67	2,49
Mepolizumab vs. Placebo		
Rate ratio (95 % KI)	0,27 (0,19; 0,37)	–

Tabelle 4: Ergebnisse des primären und der sekundären Endpunkte in der Studie MEA115575

	Intent-to-treat-Population	
	Mepolizumab 100 mg (subkutan) n = 69	Placebo n = 66
Primärer Endpunkt		
Prozentuale Reduktion oraler Kortikosteroide gegenüber dem Ausgangswert (Wochen 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 %)
Keine Abnahme oraler Kortikosteroide/ keine Asthma-Kontrolle/Therapieabbruch	25 (36 %)	37 (56 %)
Odds Ratio (95 %-KI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-Wert	0,008	
Sekundäre Endpunkte (Wochen 20–24)		
Reduktion der Tagesdosis oraler Kortikosteroide auf 0 mg/Tag	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds Ratio (95 %-KI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-Wert	0,414	
Reduktion der Tagesdosis oraler Kortikosteroide auf ≤ 5 mg/Tag	37 (54 %)	21 (32 %)
Odds Ratio (95 %-KI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-Wert	0,025	
Mediane Reduktion (%) der Tagesdosis oraler Kortikosteroide gegenüber dem Ausgangswert (95 %-KI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (–20,0; 33,3)
Mediane Differenz (95 %-KI)	–30,0 (–66,7; 0,0)	
p-Wert	0,007	

einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der IL-5 bei Mäusen hemmt, wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet. Diese Studie schloss keine Nachkommen und keine funktionelle Beurteilung der Filialgeneration ein.

Schwangerschaft

Bei Affen hatte Mepolizumab keinen Einfluss auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fetale und die postnatale Entwicklung (einschließlich Immunfunktion) der Nachkommen. Untersuchungen auf Missbildungen innerer Organe oder des Skeletts wurden nicht durchgeführt. Daten von Cynomolgusaffen zeigen, dass Mepolizumab die Plazentaschranke passierte. Die Konzentrationen von Mepolizumab waren bei den Jungtieren für mehrere Monate nach der Geburt 1,2–2,4-mal höher als bei den Müttern und hatten keine Auswirkungen auf das Immunsystem der Jungtiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels wurde bei Aufbewahrung unter 30°C für 8 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt eine mikrobielle Kontamination aus. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen nach der Rekonstitution in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25°C lagern.
Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose 10-ml-Durchstechflasche aus Glas, Typ I, mit Bromobutyl-Gummistopfen und grauer Bördekkappe aus Aluminium mit Flip-Off-Kappe aus Kunststoff, die 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche
Bündelpackung aus 3 (3 Packungen zu je 1) Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nucala enthält kein Konservierungsmittel, die Rekonstitution sollte daher unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Anweisungen zur Rekonstitution für jede Durchstechflasche

1. **Der Inhalt der Durchstechflasche wird mit 1,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert**, wobei vorzugsweise eine 2- bis 3-ml-Spritze und eine 21 Gauge-Kanüle verwendet werden. Das sterile Wasser sollte senkrecht auf das Zentrum des lyophilisierten Kuchens gegeben werden. Die Durchstechflasche wird während der Rekonstitution bei Raumtemperatur gehalten und in 15-sekündigen Abständen 10 Sekunden lang vorsichtig in einer kreisförmigen Bewegung geschwenkt, bis sich das Pulver gelöst hat.

Hinweis: Die rekonstituierte Lösung darf während der Rekonstitution nicht geschüttelt werden, da dies zu Schaum- oder Präzipitatbildung führen kann. Die Rekonstitution ist normalerweise innerhalb von 5 Minuten nach Zugabe des sterilen Wassers abgeschlossen, kann aber auch länger dauern.

2. Wird zur Rekonstitution von Nucala ein mechanisches Gerät zum Vermischen verwendet, kann die Rekonstitution bei einer Geschwindigkeit von 450 U/min für höchstens 10 Minuten durchgeführt werden. Alternativ kann auch eine Geschwindigkeit von 1000 U/min für höchstens 5 Minuten gewählt werden.
3. Nach der Rekonstitution muss Nucala vor Gebrauch einer Sichtprüfung auf Partikel und Klarheit unterzogen werden. Die Lösung sollte klar bis opaleszierend sowie farblos bis blassgelb oder blassbraun und frei von sichtbaren Partikeln sein. Kleine Luftbläschen sind jedoch zu erwarten und zulässig. Falls sich Partikel in der Lösung befinden oder die Lösung trübe oder milchig erscheint, darf die Lösung nicht verwendet werden.
4. Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, muss sie:
 - vor Sonnenlicht geschützt werden
 - unter 30°C gelagert und nicht eingefroren werden
 - verworfen werden, wenn sie nicht innerhalb von 8 Stunden nach der Rekonstitution verwendet wird.

Anweisungen zur Verabreichung der 100 mg Dosis

1. Bei subkutaner Anwendung sollte vorzugsweise eine 1-ml-Polypropylenspritze mit einer Einwegkanüle von 21 Gauge bis 27 Gauge × 13 mm verwendet werden.
2. Kurz vor der Verabreichung wird 1 ml der rekonstituierten Nucala-Lösung entnommen. Die rekonstituierte Lösung während des Verfahrens nicht schütteln, da dies zu Schaum- oder Präzipitatbildung führen kann.

3. Die 1-ml-Injektion (entsprechend 100 mg Mepolizumab) wird subkutan in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke verabreicht.

Anweisungen zur Verabreichung der 40 mg Dosis

1. Bei subkutaner Anwendung sollte vorzugsweise eine 1-ml-Polypropylenspritze mit einer Einwegkanüle von 21 Gauge bis 27 Gauge × 13 mm verwendet werden.
2. Kurz vor der Verabreichung werden 0,4 ml der rekonstituierten Nucala-Lösung entnommen. Die rekonstituierte Lösung während des Verfahrens nicht schütteln, da dies zu Schaum- oder Präzipitatbildung führen kann. Die restliche Lösung ist zu entsorgen.
3. Die 0,4-ml-Injektion (entsprechend 40 mg Mepolizumab) wird subkutan in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke verabreicht.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irland.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Dezember 2015

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

PAE 22055

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt