ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen
Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder 1-ml-Fertigpen enthält 100 mg Mepolizumab.

Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Mepolizumab.

Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede 0,4-ml-Fertigspritze enthält 40 mg Mepolizumab.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen
Jeder 1-ml-Fertigpen enthält 0,2 mg Polysorbat 80.

Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede 1-ml-Fertigspritze enthält 0,2 mg Polysorbat 80.

Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede 0,4-ml-Fertigspritze enthält 0,08 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)
Klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe oder blassbraune Lösung mit pH 6,0 - 6,6 und einer Osmolalität von 415 – 615 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schweres eosinophiles Asthma

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

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (*Chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*Chronic obstructive pulmonary disease*, COPD)

Nucala ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen $Beta_2$-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Hypereosinophiles Syndrom (HES)

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Nucala von Ärzten verschrieben wird, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, CRSwNP, COPD, EGPA oder HES haben.

Dosierung

Schweres eosinophiles Asthma

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 soll mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle der Erkrankung des Patienten, überprüft werden.

CRSwNP

Erwachsene

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

Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, können alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

COPD

Erwachsene

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

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

EGPA

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 300 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Die Dosierung von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit EGPA wurde durch Modellierungs- und Simulationsdaten unterstützt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 40 kg

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 200 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von < 40 kg

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

Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie soll mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und der Verbesserung der Symptomkontrolle des Patienten, überprüft werden.
Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, muss ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Nucala in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

HES

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 300 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie soll mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und des Ausmaßes der Symptomkontrolle des Patienten, überprüft werden.
Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen des HES entwickeln, muss ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Nucala in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter 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).

Kinder und Jugendliche

Schweres eosinophiles Asthma

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren

Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 40-mg-Injektionslösung in einer Fertigspritze sind für die Anwendung in dieser Patientengruppe geeignet.

Nucala 100-mg-Injektionslösung im Fertigpen und 100-mg-Injektionslösung in einer Fertigspritze sind für die Anwendung in dieser Patientengruppe nicht angezeigt.

Kinder unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

CRSwNP bei Kindern unter 18 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern mit CRSwNP unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

COPD bei Kindern unter 18 Jahren

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

EGPA bei Kindern unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

HES bei Kindern unter 18 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung für eine Dosierung abgegeben werden.

Art der Anwendung

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze

Der Fertigpen oder die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden.

Nucala kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren muss die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal oder eine geschulte Betreuungsperson erfolgen.

Bei Verabreichung durch den Patienten selbst sind die empfohlenen Injektionsbereiche der Bauch oder der Oberschenkel. Eine den Patienten betreuende Person kann Nucala auch in den Oberarm injizieren. Bei Dosierungen, die mehr als eine Injektion erfordern, wird empfohlen, jede Injektion im Abstand von mindestens 5 cm zu verabreichen.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in einer Fertigspritze werden in der Anleitung zur Anwendung in der Packungsbeilage gegeben.

Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden.

Nucala darf nur von medizinischem Fachpersonal oder einer Betreuungsperson verabreicht werden. Es kann von einer Betreuungsperson verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Die empfohlenen Injektionsbereiche sind der Oberarm, der Bauch oder der Oberschenkel.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala in einer Fertigspritze werden in der Anleitung zur Anwendung in der Packungsbeilage gegeben.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Asthma- oder COPD-Exazerbationen

Mepolizumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthma- oder COPD-Exazerbationen eingesetzt werden.

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

Kortikosteroide

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

Überempfindlichkeit und verabreichungsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Mepolizumab traten akute und verzögerte systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, Ausschlag, 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). Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss eine angemessene Behandlung, wie klinisch angezeigt, erfolgen.

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 Mepolizumab eine Infektion erleiden und nicht auf eine anthelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.

COPD-Patienten mit niedriger Eosinophilenzahl im Blut

Die Daten unterstützen nicht die Anwendung von Nucala bei COPD-Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut < 150 Zellen/µl und ohne Befund einer Eosinophilenzahl im Blut ≥ 300 Zellen/µl in den vorangegangenen 12 Monaten.

Organgefährdende oder lebensbedrohliche EGPA

Nucala wurde bei Patienten mit organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Lebensbedrohliches HES

Nucala wurde bei Patienten mit lebensbedrohlichen Manifestationen des HES nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 2), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Wechselwirkungen 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 betrugen 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

Schweres eosinophiles Asthma

In placebokontrollierten Studien bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (20 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (8 %) und Rückenschmerzen (6 %).

CRSwNP

In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit CRSwNP waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (18 %) und Rückenschmerzen (7 %).

COPD

In drei placebokontrollierten Studien bei Patienten mit COPD waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (10 %), Rückenschmerzen (7 %) und Arthralgie (5 %).

EGPA

In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit EGPA waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (32 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (15 %) und Rückenschmerzen (13 %). Systemisch allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen wurden von 4 % der EGPA-Patienten berichtet.

HES

In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit HES waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (13 %), Harnwegsinfektionen (9 %), Reaktionen an der Injektionsstelle und Fieber (jeweils 7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aus placebokontrollierten Studien zu schwerem eosinophilem Asthma bei Patienten, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 263), aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 52-wöchigen Studie bei Patienten mit CRSwNP, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 206), aus drei doppelblinden, placebokontrollierten, 52- bis 104-wöchigen Studien bei Patienten mit COPD, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 1043), bei Patienten mit EGPA, die Mepolizumab 300 mg subkutan erhielten (n = 68) und aus einer doppelblinden, placebokontrollierten, 32-wöchigen Studie bei Patienten mit HES, die Mepolizumab 300 mg subkutan erhielten (n = 54), sowie aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung aufgeführt. Daten zur Sicherheit von Mepolizumab sind auch für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (n = 998) verfügbar, die für eine mediane Zeit von 2,8 Jahren (mit Zeitspannen von 4 Wochen bis zu 4,5 Jahren) in offenen Anschlussstudien behandelt wurden. Das Sicherheitsprofil von Mepolizumab bei HES-Patienten (n = 102), die an einer 20-wöchigen, offenen Anschlussstudie teilnahmen, war mit dem Sicherheitsprofil der Patienten in der zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Studie vergleichbar.

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.

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der unteren Atemwege Harnwegsinfektion Pharyngitis Herpes Zoster**	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)* Anaphylaxie**	Häufig Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenverstopfung	Häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ekzem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen Arthralgie**	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 in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma und COPD berichtet. Zu Beispielen für berichtete assoziierte Manifestationen und einer Beschreibung der Zeit bis zum Auftreten, siehe Abschnitt 4.4.
** Aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung. Herpes Zoster wurde gelegentlich in den Studien zu schwerem Asthma berichtet.
*** Im Zusammenhang mit Berichten über systemische, nicht allergische, verabreichungsbedingte Reaktionen bei Patienten in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma und COPD, waren die häufigsten Manifestationen Ausschlag, Hitzegefühl, Myalgie und Ermüdung/Fatigue. Diese Manifestationen wurden unregelmäßig und von < 1 % der Patienten berichtet, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, bei CRSwNP

In der 52-wöchigen, placebokontrollierten Studie wurden systemische allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I) bei 2 Patienten (< 1 %) in der Gruppe, die Mepolizumab 100 mg erhielt, und bei keinem Patienten in der Placebogruppe berichtet. Andere systemische Reaktionen wurden von keinem Patienten in der Gruppe, die Mepolizumab 100 mg erhielt, und von einem Patienten (< 1 %) in der Placebogruppe berichtet.

Systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, bei COPD

In der 52- bis 104-wöchigen, placebokontrollierten Studie wurden systemische allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I) bei einem Patienten (< 1 %) in der Gruppe, die Mepolizumab 100 mg erhielt, und bei keinem Patienten in der Placebogruppe berichtet. Andere systemische Reaktionen wurden bei 4 Patienten (< 1 %) in der Gruppe, die Mepolizumab 100 mg erhielt, und bei 4 Patienten (< 1 %) in der Placebogruppe berichtet.

In den beiden 52-wöchigen, placebokontrollierten Studien wurden systemische allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen bei 4 Patienten (< 1 %) in den Gruppen, die Mepolizumab 100 mg erhielten, und bei 3 Patienten (< 1 %) in den Placebogruppen berichtet. Systemische nicht-allergische Reaktionen wurden bei 7 Patienten (1 %) in den Gruppen, die Mepolizumab 100 mg erhielten, und bei 10 Patienten (2 %) in den Placebogruppen berichtet.

Systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, bei EGPA

In der 52-wöchigen, placebokontrollierten Studie betrug der Anteil der Patienten, bei denen systemische (allergische und nicht allergische) Reaktionen auftraten, 6 % in der Gruppe, die 300 mg Mepolizumab erhielt, und 1 % in der Placebogruppe. Systemisch allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 4 % der Patienten in der Gruppe, die 300 mg Mepolizumab erhielt, und 1 % der Patienten in der Placebogruppe berichtet. Systemisch nicht-

allergische Reaktionen (Angioödem) wurden bei 1 (1 %) Patienten in der Gruppe, die 300 mg Mepolizumab erhielt, und bei keinem Patienten in der Placebogruppe berichtet.

Systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, bei HES

In der 32-wöchigen, placebokontrollierten Studie berichtete ein Patient (2 %) eine systemische (sonstige) Reaktion in der Gruppe, die 300 mg Mepolizumab erhielt (multifokale Hautreaktion), und kein Patient in der Placebogruppe.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Schweres eosinophiles Asthma

In 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 Schmerz, Erythem, Schwellung, Jucken und Brennen.

CRSwNP

In der placebokontrollierten Studie traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erythem, Jucken) bei 2 % der Patienten auf, die Mepolizumab 100 mg erhielten, verglichen mit < 1 % der Patienten, die Placebo erhielten.

COPD

In den placebokontrollierten Studien traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei 2 % der Patienten auf, die Mepolizumab 100 mg erhielten, verglichen mit 2 % der Patienten, die Placebo erhielten. Die am häufigsten berichteten Manifestationen waren Schmerz, Schwellung, Jucken und Erythem.

EGPA

In der placebokontrollierten Studie traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerz, Erythem, Schwellung) bei 15 % der Patienten auf, die Mepolizumab 300 mg erhielten, gegenüber 13 % der Patienten, die Placebo erhielten.

HES

In der placebokontrollierten Studie traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Brennen, Jucken) bei 7 % der Patienten auf, die Mepolizumab 300 mg erhielten, verglichen mit 4 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

Schweres eosinophiles Asthma

37 Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) nahmen an vier placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 24 bis 52 Wochen teil (25 davon mit intravenöser oder subkutaner Behandlung mit Mepolizumab). 36 pädiatrische Patienten (im Alter von 6 bis 11 Jahren) erhielten Mepolizumab subkutan für 12 Wochen in einer offenen Studie. Nach einer Behandlungsunterbrechung von 8 Wochen erhielten 30 dieser Patienten Mepolizumab für weitere 52 Wochen. Das Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen beobachteten Profil vergleichbar. Es wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert.
Darüber hinaus wurde die Langzeitsicherheit von Mepolizumab bei 9 jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis 17 Jahren) und 15 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 11 Jahren) untersucht, die an einer offenen Anschlussstudie teilnahmen (201956). In dieser Studie erhielten die Patienten Mepolizumab subkutan für durchschnittlich 21,5 Monate. Es wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert.

HES

Vier Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden in die placebokontrollierte Studie 200622 aufgenommen. Über 32 Wochen erhielten ein Jugendlicher 300 mg Mepolizumab und drei Jugendliche Placebo. Alle vier Jugendlichen nahmen an einer 20-wöchigen, offenen Anschlussstudie 205203 teil (siehe Abschnitt 5.1).

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1 500 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 wird empfohlen, den Patienten supportiv zu behandeln und geeignet zu überwachen.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend 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 IL-5 Antagonist (IgG1 Kappa), der an IL-5 bindet und dessen Bioaktivität mit nanomolarer Potenz hemmt, indem er dessen Bindung an den IL-5R-Alpha-Komplex auf der Zelloberfläche blockiert. IL-5 ist das wichtigste Zytokin für Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen. Bei Patienten, deren Krankheit durch eine Typ-2-Entzündung verursacht wird, ist IL-5 ein wichtiger Bestandteil der Prozesse, die die Pathogenese von Asthma, CRSwNP, COPD, EGPA und HES vorantreiben. Weitere strukturelle und entzündungsassoziierte Zelltypen exprimieren ebenfalls IL-5R-Alpha, wie z. B. Epithelzellen, Mastzellen, Plasmazellen, Basophile, ILC-2-Zellen, T-Zellen, glatte Muskelzellen, Neutrophile und Fibroblasten. Bei schwerem Asthma und CRSwNP wurde die Hemmung von IL-5 mit einer Verbesserung bestimmter Aspekte der Remodellierung der Atemwege in Verbindung gebracht. Der Wirkmechanismus in diesen Zellen sowie bei den unterschiedlichen Erkrankungen wurde jedoch noch nicht endgültig geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Schweres eosinophiles Asthma

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. Eine Abnahme der Bluteosinophilen in dieser Größenordnung wurde bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (n = 998) aufrechterhalten, die für eine mediane Zeit von 2,8 Jahren (mit Zeitspannen von 4 Wochen bis zu 4,5 Jahren) in offenen Anschlussstudien behandelt wurden.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die Mepolizumab subkutan alle 4 Wochen für 52 Wochen verabreicht bekamen, war die Anzahl der Eosinophilen im Blut nach Gabe von 40 mg (bei einem Körpergewicht < 40 kg) ausgehend von einem geometrischen Mittelwert von 306 Zellen/µl (n = 16) zu Studienbeginn auf 48 Zellen/µl in Woche 52 (n = 15) und nach Gabe von 100 mg (bei einem Körpergewicht ≥ 40 kg) von 331 Zellen/µl zu Studienbeginn auf 44 Zellen/µl in Woche 52 (n = 10) gesunken. Dies entspricht einer Reduktion im Vergleich zu Studienbeginn um 85 % bzw. 87 %.
Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern wurde eine Abnahme in dieser Größenordnung innerhalb von vier Behandlungswochen beobachtet.

CRSwNP

Bei Patienten mit CRSwNP sank die Zahl der Eosinophilen im Blut nach einer 100-mg-Dosis Mepolizumab, die alle vier Wochen über 52 Wochen subkutan verabreicht wurde, von einem geometrischen Mittelwert bei Studienbeginn bis Woche 52 von 390 (n = 206) auf 60 Zellen/µl (n = 126), was einer Reduktion des geometrischen Mittelwerts von 83 % im Vergleich zu Placebo entspricht. Dieses Ausmaß der Reduktion wurde innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet und blieb während des gesamten Behandlungszeitraums von 52 Wochen erhalten.

COPD

Bei Patienten mit COPD sank die Zahl der Eosinophilen im Blut nach einer 100-mg-Dosis Mepolizumab, die alle 4 Wochen über einen Zeitraum von 52 (und bis zu 104) Wochen subkutan verabreicht wurde, von einem geometrischen Mittelwert bei Studienbeginn von 480 Zellen/µl (n = 403) auf 60 Zellen/µl in Woche 52 (n = 257) und Woche 104 (n = 61). Dies entspricht einer Reduktion des geometrischen Mittelwerts von 79 % in Woche 52 und 80 % in Woche 104 im

Vergleich zu Placebo. Dieses Ausmaß der Reduktion wurde innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet.

EGPA

Bei Patienten mit EGPA sank die Zahl der Eosinophilen im Blut nach einer Dosis von 300 mg Mepolizumab, die alle 4 Wochen über 52 Wochen subkutan verabreicht wurde, von einem geometrischen Mittelwert bei Studienbeginn von 177 (n = 68) auf 38 Zellen/µl (n = 64) in Woche 52. Im Vergleich zu Placebo ergab sich eine Reduktion des geometrischen Mittelwerts von 83 %, und dieses Ausmaß der Reduktion wurde innerhalb von 4 Wochen nach der Behandlung beobachtet.

HES

Bei Patienten mit HES (Erwachsene/Jugendliche) wurde nach einer Dosis von 300 mg Mepolizumab, die über 32 Wochen alle vier Wochen subkutan verabreicht wurde, innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn ein Rückgang der Eosinophilen im Blut beobachtet. In Woche 32 sank die Zahl der Eosinophilen im Blut von einem geometrischen Mittelwert bei Studienbeginn von 1 460 (n = 54) auf 70 Zellen/µl (n = 48), und es wurde eine Reduktion des geometrischen Mittelwerts von 92 % im Vergleich zu Placebo beobachtet. Dieses Ausmaß der Reduktion blieb bei den Patienten, die die Mepolizumab-Behandlung in der offenen Anschlussstudie fortsetzten, weitere 20 Wochen lang erhalten.

Immunogenität

Schweres eosinophiles Asthma, CRSwNP, COPD, EGPA und HES

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 mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die mit Mepolizumab 100 mg subkutan behandelt wurden, bei 6/196 (3 %) der Erwachsenen mit CRSwNP, die mit Mepolizumab 100 mg subkutan behandelt wurden, bei 9/381 (2 %) der Erwachsenen mit COPD, die mit Mepolizumab 100 mg subkutan behandelt wurden, bei 1/68 (< 2 %) der Erwachsenen mit EGPA, die mit Mepolizumab 300 mg subkutan behandelt wurden, und bei 1/53 (2 %) der Erwachsenen und Jugendlichen mit HES, die mit Mepolizumab 300 mg subkutan behandelt wurden, nach Erhalt von mindestens einer Dosis nachweisbare Antikörper gegen Mepolizumab auf.
Das Immunogenitätsprofil von Mepolizumab bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (n = 998), die für eine mediane Zeit von 2,8 Jahren (mit Zeitspannen von 4 Wochen bis zu 4,5 Jahren) in offenen Anschlussstudien behandelt wurden, oder bei Patienten mit HES (n = 102), die für 20 Wochen in offenen Anschlussstudien behandelt wurden, war mit dem Immunogenitätsprofil, das bei den placebokontrollierten Studien beobachtet wurde, vergleichbar. Die Immunogenitätsdaten wurden bei Patienten mit CRSwNP über einen Zeitraum von 68 Wochen (n = 68), bei Patienten mit COPD über 104 Wochen (n = 127) und bei Patienten mit EGPA über 60 Wochen (n = 65) erhoben.
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 während der ersten, kurzen Phase der Studie erhalten hatten. Während der Langzeitphase der Studie traten bei keinem Kind nachweisbare Antikörper gegen Mepolizumab auf.
Neutralisierende Antikörper wurden bei einem erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und keinem Patienten mit CRSwNP, COPD, EGPA oder HES 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

Schweres eosinophiles Asthma

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 $Beta_2$-Agonisten (LABA), Leukotrien-Rezeptorantagonisten, lang wirksame Muskarin-Rezeptor-Antagonisten (LAMA), Theophyllin und orale Kortikosteroide (OCS).

In die beiden Exazerbationsstudien MEA112997 und MEA115588 wurden insgesamt 1 192 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 (FEV_1 vor Anwendung eines Bronchodilatators < 80 % bei Erwachsenen und < 90 % bei Jugendlichen). Die mittlere Anzahl an Exazerbationen im vorangegangenen Jahr betrug 3,6 und die mittlere prognostizierte FEV_1 vor der Anwendung eines Bronchodilatators 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).

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

	Mepolizumab intravenös			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
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	-

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 zeigt die Ergebnisse für den primären und die sekundären Endpunkte für Patienten, die Mepolizumab oder Placebo subkutan erhalten hatten.

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	
FEV_1 vor Anwendung eines Bronchodilatators (ml) in Woche 32		
Ausgangswert (SD)	1 730 (659)	1 860 (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	

Reduktion der Exazerbationsrate klassifiziert nach Eosinophilenzahl im Blut zu Studienbeginn

Tabelle 3 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.

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)	---

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.

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). 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).

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 % 75 % - < 90 % 50 % - < 75 % > 0 % - < 50 % Keine Abnahme oraler Kortikosteroide/keine Asthma-Kontrolle/Therapie-abbruch	16 (23 %) 12 (17 %) 9 (13 %) 7 (10 %) 25 (36 %)	7 (11 %) 5 (8 %) 10 (15 %) 7 (11 %) 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	

Offene Anschlussstudien bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) und 201312 (COSMEX)

Das langfristige Wirksamkeitsprofil von Mepolizumab bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (n = 998), die für eine mediane Zeit von 2,8 Jahren (mit Zeitspannen von 4 Wochen bis zu 4,5 Jahren) in den offenen Anschlussstudien MEA115666, MEA115661 und 201312 behandelt wurden, war grundsätzlich mit dem Wirksamkeitsprofil der drei placebokontrollierten Studien vergleichbar.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der 407 Patienten mit CRSwNP im Alter von 18 Jahren und älter untersucht wurden.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten mussten einen VAS(visuelle Analogskala, *Visual Analogue Scale*)-Score für die nasale Obstruktion von > 5 bei einem Maximalwert von 10, einen VAS-Gesamtsymptom-Score von > 7 bei einem Maximalwert von 10 und einen endoskopischen bilateralen NP-Score von ≥ 5 bei einem Maximalwert von 8 (mit einem Minimalwert von 2 in jeder Nasenhöhle) aufweisen. Außerdem musste bei den Patienten in den letzten 10 Jahren mindestens eine Operation wegen Nasenpolypen durchgeführt worden sein.

Zu den wichtigsten Ausgangsmerkmalen gehörten der endoskopische NP-Gesamtscore (Mittelwert (SD) 5,5 (1,29)), der VAS-Score für die nasale Obstruktion (Mittelwert (SD) 9,0 (0,83)), der VAS-Gesamtsymptom-Score (Mittelwert (SD) 9,1 (0,74)), der VAS-Score für den Geruchsverlust (Mittelwert (SD) 9,7 (0,72)) und der Sino-Nasal-Outcome-Test (SNOT-22) (Mittelwert (SD) 64,1 (18,32)). Der geometrische Mittelwert der Eosinophilenzahl lag bei 390 Zellen/µl (95 %-KI: 360; 420). Darüber hinaus hatten 27 % der Patienten eine Analgetikaintoleranz (*Aspirin-exacerbated Respiratory Disease,* AERD) und 48 % der Patienten hatten in den letzten 12 Monaten mindestens eine OCS-Behandlung wegen CRSwNP.

Die Patienten erhielten eine 100-mg-Dosis Mepolizumab oder Placebo, einmal alle vier Wochen subkutan verabreicht, zusätzlich zu einer intranasalen Kortikosteroid-Therapie.

Die co-primären Endpunkte waren die Veränderung des endoskopischen NP-Gesamtscores in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert und die Veränderung des mittleren VAS-Scores für die nasale Obstruktion in den Wochen 49 - 52 gegenüber dem Ausgangswert. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Zeit bis zur ersten NP-Operation bis zu Woche 52 (als Operation wurde jeder instrumentelle Eingriff definiert, der zu einer Inzision und Entfernung von Gewebe [z. B. Polypektomie] in der Nasenhöhle führt). Patienten, die Mepolizumab erhielten, zeigten signifikant größere Verbesserungen (Rückgänge) des endoskopischen NP-Gesamtscores in Woche 52 und des VAS-Scores für die nasale Obstruktion in den Wochen 49 - 52 im Vergleich zu Placebo, und alle sekundären Endpunkte waren statistisch signifikant zugunsten von Mepolizumab (siehe Tabelle 5 und Abbildung 1).

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse für primäre und sekundäre Endpunkte (Intent-to-Treat-Population)

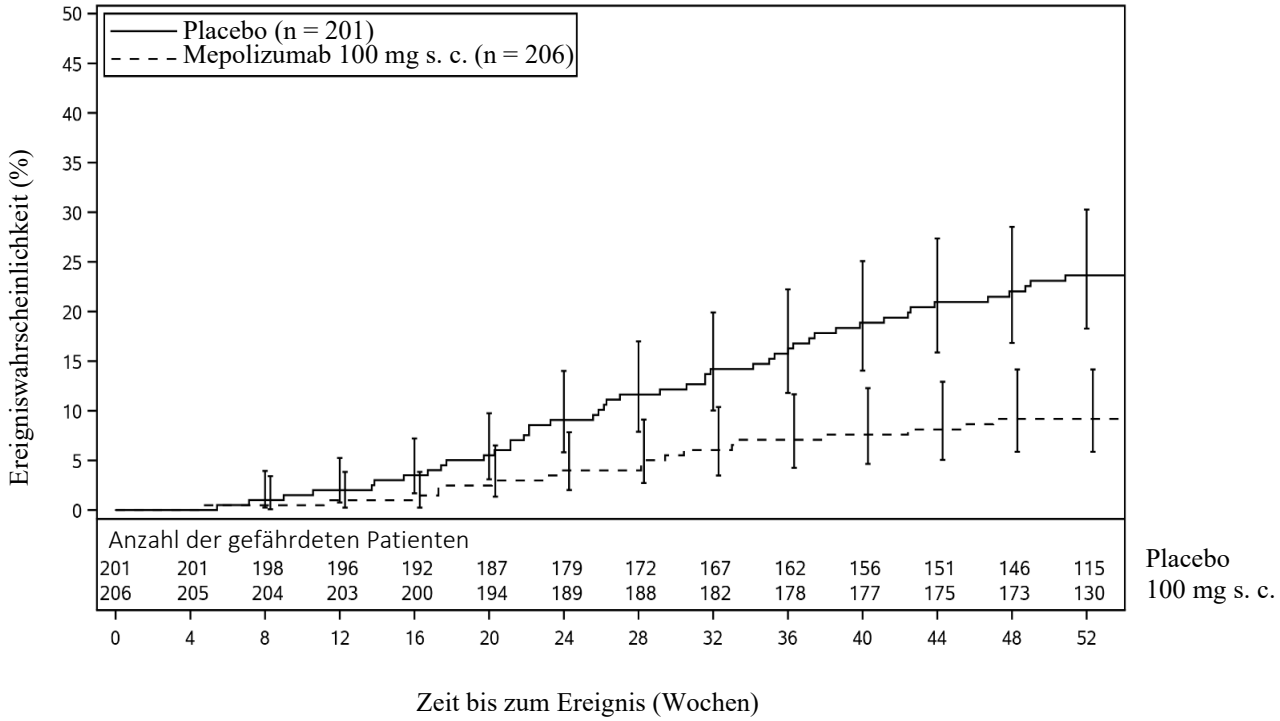
	Placebo (n = 201)	**Mepolizumab 100 mg subkutan (n = 206)**
Co-primäre Endpunkte		
Endoskopischer Gesamtscore in Woche 52 [a]		
Bei Studienbeginn, Median (Min.; Max.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	0,0	-1,0
p-Wert [b]		< 0,001
Differenz der Mediane (95 %-KI) [c]		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥ 1-Punkt-Verbesserung, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2-Punkte-Verbesserung, n (%)	26 (13)	74 (36)
VAS-Score für die nasale Obstruktion (Wochen 49 bis 52) [a]		
Bei Studienbeginn, Median (Min.; Max.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,82	-4,41
p-Wert [b]		< 0,001
Differenz der Mediane (95 %-KI) [c]		-3,14 (-4,09; -2,18)
≥ 1-Punkt-Verbesserung, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3-Punkte-Verbesserung, n (%) [d]	73 (36)	124 (60)
Wichtigster sekundärer Endpunkt		
Zeit bis zur ersten Operation von Nasenpolypen		
Probanden mit Operation	46 (23)	18 (9)
Hazard Ratio (Mepolizumab/Placebo) (95 %-KI) [e]		0,43 (0,25; 0,76)
p-Wert [e]		0,003
Weitere sekundäre Endpunkte		
VAS-Gesamtscore (Wochen 49 - 52) [a]		
Bei Studienbeginn, Median (Min.; Max.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,90	-4,48
p-Wert [b]		< 0,001
Differenz der Mediane (95 %-KI) [c]		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5-Punkte-Verbesserung, n (%) [f]	40	64
SNOT-22-Gesamtscore in Woche 52 [a, g]		
n	198	205
Bei Studienbeginn, Median (Min.; Max.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-14,0	-30,0
p-Wert [b]		< 0,001
Differenz der Mediane (95 %-KI) [c]		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥ 28-Punkte-Verbesserung, n (%) [f]	32	54
Patienten, die systemische Kortikosteroide für Nasenpolypen benötigen, bis Woche 52		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Behandlung	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio gegenüber Placebo (95 %-KI) [h]		0,58 (0,36; 0,92)
p-Wert [h]		0,020
Zusammengesetzter VAS-Score – nasale Symptome (Wochen 49 - 52) [a, i]		
Bei Studienbeginn, Median (Min.; Max.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,89	-3,96
p-Wert [b]		< 0,001
Differenz der Mediane (95 %-KI) [c]		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2-Punkte-Verbesserung, n (%) [f]	40	66
VAS-Score für den Geruchsverlust (Wochen 49 - 52) [a]		
Bei Studienbeginn, Median (Min.; Max.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	0,00	-0,53
p-Wert [b]		< 0,001
Differenz der Mediane (95 %-KI) [c]		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3-Punkte-Verbesserung, n (%) [f]	19	36

[a] Patienten mit einer Nasenoperation/Sinuplastik vor dem Besuch wurde ihr schlechtester beobachteter Wert vor der Nasenoperation/Sinuplastik zugeordnet. Denjenigen, die die Studie ohne Nasenoperation/Sinuplastik abbrachen, wurde der schlechteste beobachtete Wert vor dem Abbruch der Studie zugewiesen.
[b] Basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.
[c] Quantile Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Ausgangswert und log(e) der Eosinophilenzahl im Blut bei Studienbeginn.
[d] Eine Verbesserung des VAS-Scores für die nasale Obstruktion um drei Punkte wurde als bedeutende Veränderung für einen Patienten für diese Bewertung festgelegt.
[e] Geschätzt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, endoskopischer Gesamtscore bei Studienbeginn (zentral ausgelesen), nasale Obstruktion (VAS) bei Studienbeginn, log(e) Eosinophilenzahl im Blut bei Studienbeginn und Anzahl der vorangegangenen Operationen (1, 2, > 2 als Ordinalzahl).
[f] Dieser Schwellenwert für eine Verbesserung wurde als bedeutende Veränderung für einen Patienten für diese Bewertung identifiziert.
[g] Verbesserung in allen 6 Bereichen der mit CRSwNP verbundenen Symptome und Folgen.
[h] Analyse unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Anzahl der OCS-Behandlungen für NP in den letzten 12 Monaten (0, 1, > 1 als Ordinalzahl), endoskopischer Gesamtscore für Nasenpolypen bei Studienbeginn (zentral ausgelesen), VAS-Score für die nasale Obstruktion bei Studienbeginn und log(e) Eosinophilenzahl im Blut bei Studienbeginn.
[i] Zusammengesetzter VAS-Score für Nasenobstruktion, Nasenausfluss, Schleim im Rachen und Geruchsverlust.

Zeit bis zur ersten NP-Operation

Während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums hatten die Patienten in der Mepolizumab-Gruppe eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine NP-Operation als die Patienten in der Placebogruppe. Das Risiko einer Operation während des Behandlungszeitraums war bei den mit Mepolizumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo signifikant um 57 % niedriger (Hazard Ratio: 0,43; 95 %-KI 0,25; 0,76; p = 0,003).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Operation von Nasenpolypen



Eine Post-hoc-Analyse des Anteils der Patienten, die operiert wurden, ergab eine Verringerung der Wahrscheinlichkeit für eine Operation gegenüber Placebo um 61 % (OR: 0,39; 95 %-KI: 0,21; 0,72; p = 0,003).

CRSwNP-Patienten mit komorbidem Asthma

Bei den Patienten, die Mepolizumab 100 mg im Vergleich zu Placebo erhielten, zeigten die vordefinierten Analysen bei 289 (71 %) Patienten mit komorbidem Asthma Verbesserungen bei den co-primären Endpunkten, die mit denen in der Gesamtpopulation übereinstimmten. Darüber hinaus zeigte sich bei diesen Patienten in Woche 52 eine größere Verbesserung der Asthmakontrolle, gemessen mit dem Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), bei Mepolizumab 100 mg im Vergleich zu Placebo (mediane Veränderung [Q1; Q3] von -0,80 [-2,20; 0,00] bzw. 0,00 [-1,10; 0,20]).

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Studie 208657 (MATINEE)

Die Wirksamkeit von Mepolizumab (100 mg s. c. alle 4 Wochen) zusätzlich zur Standardtherapie wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie (208657, MATINEE) über 52 – 104 Wochen bei 804 erwachsenen Patienten im Alter von 40 Jahren und älter mit COPD mit einem eosinophilen Phänotyp untersucht. Die Patienten mussten eine Eosinophilenzahl im Blut (*blood eosinophil count*, BEC) von ≥ 300 Zellen/µl beim Screening und eine BEC von ≥ 150 Zellen/µl innerhalb der letzten 12 Monate aufweisen. Alle Patienten erhielten während der Studiendauer eine inhalative Dreifachtherapie (inhalative Kortikosteroide (ICS), langwirksamer $Beta_2$-Agonist und langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen eine moderate bis sehr schwere Einschränkung des Luftstroms auf (20 – 80 % des FEV_1-Sollwerts nach Anwendung eines Bronchodilatators), hatten keine frühere oder gleichzeitige Asthma-Anamnese und eine Vorgeschichte von Exazerbationen (mindestens eine schwere Exazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte, oder zwei mittelschwere Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden mit oder ohne Antibiotika erforderlich machten) innerhalb der letzten 12 Monate trotz regelmäßiger Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden und zwei zusätzlichen Erhaltungstherapien über mindestens 3 Monate vor dem Screening.

Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Mepolizumab hinsichtlich der jährlichen Rate von mittelschweren Exazerbationen (definiert als Verschlechterung der COPD-Symptome, die eine Behandlung mit oralen/systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika erfordert) oder schweren Exazerbationen (definiert als Krankenhausaufenthalt erfordernd oder tödlich verlaufend). Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bewertet anhand einer Responder-Analyse des *COPD Assessment Tests* (CAT) (definiert als eine Reduktion des Scores um 2 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert); anhand einer Responder-Analyse des *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (definiert als eine Reduktion des Scores um 4 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert); sowie anhand einer Responder-Analyse der Evaluierung respiratorischer Symptome bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (E-RS: COPD) (definiert als eine Reduktion des Scores um 2 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert).

Die demografischen Angaben und Ausgangsmerkmale der Patienten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Demografische Angaben und Baseline-Merkmale in der Studie MATINEE (*modified Intent-to-Treat,* mITT-Population)

	(n = 804)
Alter (J) der Patienten, Mittelwert (SD)	66 (8,0)
Weiblich, n (%)	253 (31)
Weiß, n (%)	673 (84)
Aktuelle Raucher, n (%)	222 (28)
Durchschnittliche Raucherhistorie (Packungsjahre), Mittelwert (SD)	43,0 (24,88)
Dauer der COPD (J), Mittelwert (SD)	10,0 (6,28)
mMRC-Score ≥ 2 (Bereich 0 - 4), n (%)	611 (76)
Nur Emphysem[a], n (%)	252 (31)
Nur chronische Bronchitis[a], n (%)	338 (42)
Emphysem und chronische Bronchitis[a], n (%)	143 (18)
Moderate Einschränkung des Luftstroms: ≥ 50 % bis < 80 % des FEV_1-Sollwerts, n (%)	349 (43)
Schwere Einschränkung des Luftstroms: ≥ 30 % bis < 50 % des FEV_1-Sollwerts, n (%)	340 (42)
Sehr schwere Einschränkung des Luftstroms: < 30 % des FEV_1-Sollwerts, n (%)	110 (14)
% des FEV_1-Sollwerts nach Anwendung eines Bronchodilatators, Mittelwert (SD)	48,2 (15,77)
FEV_1/FVC-Verhältnis nach Anwendung eines Bronchodilatators, Mittelwert (SD)	0,49 (0,124)
Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen im vorherigen Jahr, Mittelwert (SD)	2,3 (0,94)
Eine oder mehrere schwere Exazerbationen im vergangenen Jahr, n (%)	165 (21)
CAT-Score, Mittelwert (SD)	19,2 (6,85)
SGRQ-Score, Mittelwert (SD)	54,6 (17,80)
E-RS: COPD-Score, Mittelwert (SD)	13,05 (6,790)
Geometrischer Mittelwert der Eosinophilenzahl beim Screening, Zellen/µl (95 %-KI)	480 (470; 490)

mITT = *modified Intent-to-Treat*, SD = Standardabweichung, mMRC = *modified Medical Research Council*, FEV_1 = Einsekundenkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, CAT = *COPD Assessment Test*, SGRQ = *St.*

George's Respiratory Questionnaire, E-RS: COPD = Evaluierung respiratorischer Symptome bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

[a] COPD-Typ basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes. 544 (68 %) der Patienten berichteten über Symptome einer chronischen Bronchitis basierend auf dem SGRQ.

Exazerbationen

Bei Patienten, die Mepolizumab 100 mg erhielten, gab es eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen sowie ein geringeres Risiko für mittelschwere/schwere Exazerbationen im Vergleich zu Placebo; außerdem zeigte sich eine Verringerung der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Endpunkte für COPD-Exazerbationen in der Studie MATINEE (mITT-Population)

	Mepolizumab 100 mg s. c. n = 403	Placebo n = 401
Rate der mittelschweren[a] oder schweren[b] Exazerbationen		
Exazerbationsrate pro Jahr	0,80	1,01
Prozentuale Reduktion der Rate Rate Ratio im Vergleich zu Placebo (95 %-KI)	21 % 0,79 (0,66; 0,94)	
p-Wert	0,011	
Zeit bis zur ersten mittelschweren[a] oder schweren[b] Exazerbation		
Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation[c] (Tage)	419	321
Prozentuale Risikoreduktion Hazard Ratio im Vergleich zu Placebo (95 %-KI)	23 % 0,77 (0,64; 0,93)	
p-Wert	0,009	
Rate der schweren[b] Exazerbationen[d]		
Exazerbationsrate pro Jahr	0,10	0,15
Prozentuale Reduktion der Rate Rate Ratio im Vergleich zu Placebo (95 %-KI)	34 % 0,66 (0,43; 1,01)	

[a] Mittelschwere Exazerbationen definiert als Verschlechterung der COPD-Symptome, die eine Behandlung mit oralen/systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika erfordert

[b] Schwere Exazerbationen definiert als Krankenhausaufenthalt erfordernd oder tödlich verlaufend

[c] Kaplan-Meier-Schätzung

[d] Bestandteil des primären Endpunkts, Analyse ohne Adjustierung für multiples Testen

Lungenfunktion

Bei Patienten, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten, wurde nach 52 Wochen im Vergleich zu Placebo kein direkter Effekt auf die Lungenfunktion (FEV_1 vor Anwendung eines Bronchodilatators) festgestellt. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug 30,2 ml für Mepolizumab und 35,6 ml für Placebo (Differenz -5,4 ml; 95 %-KI: -56,2; 45,4).

Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse zu Symptomen und Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CAT, SGRQ und E-RS: COPD) waren nicht statistisch signifikant. Der Prozentsatz der SGRQ-Responder (definiert als eine Reduktion des Scores um 4 oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert) lag in Woche 52 bei 50 % für Mepolizumab 100 mg im Vergleich zu 46 % für Placebo (Odds Ratio 1,17; 95 %-KI: 0,87; 1,57).

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

MEA115921 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 52-wöchige Studie, in der 136 erwachsene Patienten mit EGPA untersucht wurden, die eine Vorgeschichte von rezidivierender oder refraktärer Erkrankung hatten und eine stabile orale Kortikosteroidtherapie (OCS; ≥ 7,5 bis ≤ 50 mg/Tag Prednisolon/Prednison) mit oder ohne stabile Immunsuppressionstherapie (außer Cyclophosphamid) erhielten. Andere Standardtherapien waren während der Studie erlaubt. Dreiundfünfzig Prozent (n = 72) erhielten gleichzeitig eine beständige immunsuppressive Therapie. Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher EGPA wurden von der Studie MEA115921 ausgeschlossen.
Die Patienten erhielten entweder eine 300-mg-Dosis Mepolizumab oder Placebo, subkutan verabreicht alle vier Wochen, zusätzlich zu ihrer Prednisolon/Prednison-Basistherapie mit oder ohne immunsuppressive Therapie. Die OCS-Dosis wurde nach dem Ermessen des Prüfarztes reduziert.

Remission

Die beiden co-primären Endpunkte waren die Gesamtdauer der Remission, definiert als Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0 plus Prednisolon/Prednison-Dosis ≤ 4 mg/Tag, und der Anteil der Patienten, die sowohl nach 36 als auch nach 48 Behandlungswochen in Remission waren. BVAS = 0 bedeutet keine aktive Vaskulitis.

Im Vergleich zu Placebo erreichten die Patienten, die Mepolizumab 300 mg erhielten, eine signifikant längere Gesamtzeit in Remission. Außerdem erreichte im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil der Patienten, die Mepolizumab 300 mg erhielten, sowohl in Woche 36 als auch in Woche 48 eine Remission (Tabelle 8).

Bei beiden co-primären Endpunkten war der nach der Behandlung mit Mepolizumab 300 mg im Vergleich zu Placebo beobachtete positive Effekt unabhängig davon, ob die Patienten zusätzlich zu der Kortikosteroid-Basistherapie eine immunsuppressive Therapie erhielten.

Unter Verwendung der Definition einer Remission des sekundären Endpunkts (BVAS = 0 plus Prednisolon/Prednison ≤ 7,5 mg/Tag) erreichten Patienten, die Mepolizumab 300 mg erhielten, im Vergleich zu Placebo auch eine signifikant längere Gesamtzeit in Remission ($p < 0,001$), und ein höherer Anteil der Patienten war sowohl in Woche 36 als auch in Woche 48 in Remission ($p < 0,001$).

Tabelle 8: Analysen der co-primären Endpunkte

	Anzahl (%) der Patienten	
	Placebo n = 68	**Mepolizumab 300 mg n = 68**
Gesamtdauer der Remission über 52 Wochen		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 bis < 12 Wochen	8 (12)	8 (12)
12 bis < 24 Wochen	3 (4)	9 (13)
24 bis < 36 Wochen	0	10 (15)
≥ 36 Wochen	2 (3)	9 (13)
Odds Ratio (Mepolizumab/Placebo)		5,91
95 %-KI	---	2,68; 13,03
p-Wert	---	< 0,001
Patienten in Remission in den Wochen 36 und 48	2 (3)	22 (32)
Odds Ratio (Mepolizumab/Placebo)		16,74
95 %-KI	---	3,61; 77,56
p-Wert	---	< 0,001

Ein Odds Ratio > 1 spricht für Mepolizumab. Remission: BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag.

Rezidiv

Im Vergleich zu Placebo war die Zeit bis zum ersten Rezidiv bei Patienten, die Mepolizumab 300 mg erhielten, signifikant länger (p < 0,001). Darüber hinaus war bei Patienten, die Mepolizumab erhielten, die annualisierte Rezidivrate im Vergleich zu Placebo um 50 % niedriger: 1,14 vs. 2,27.

Reduktion oraler Kortikosteroide (OCS)

Bei den mit Mepolizumab behandelten Patienten war die durchschnittliche tägliche OCS-Dosis in den Wochen 48 - 52 signifikant niedriger als bei den Patienten, die Placebo erhielten. In den Wochen 48 bis 52 erreichten 59 % bzw. 44 % der mit Mepolizumab behandelten Patienten eine durchschnittliche OCS-Tagesdosis von ≤ 7,5 mg bzw. ≤ 4 mg im Vergleich zu 33 % bzw. 7 % in der Placebogruppe. Bei 18 % der Patienten in der Mepolizumab-Gruppe konnten OCS vollständig abgesetzt werden, gegenüber 3 % in der Placebogruppe.

Fragebogen zur Asthmakontrolle (*Asthma Control Questionnaire - 6*, ACQ-6)

Bei Patienten, die mit Mepolizumab behandelt wurden, kam es in den Wochen 49 - 52 zu einer signifikanten Verbesserung des mittleren ACQ-6-Werts im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten.

Hypereosinophiles Syndrom (HES)

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über 32 Wochen, in der 108 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit HES untersucht wurden. Die Patienten erhielten 300 mg Mepolizumab oder Placebo, die alle 4 Wochen subkutan verabreicht wurden, zusätzlich zur bestehenden HES-Therapie. In der Studie 200622 umfasste die HES-Therapie unter anderem OCS, Immunsuppressiva, zytotoxische Therapien oder andere symptomatische Therapien im Zusammenhang mit HES, wie Omeprazol.
Patienten, die an der Studie teilnahmen, hatten innerhalb der letzten 12 Monate mindestens zwei HES-Schübe erlebt und wiesen beim Screening eine Eosinophilenzahl von ≥ 1 000 Zellen/µl im Blut auf. Patienten, die FIP1L1-PDGFRα-Kinase-positiv waren, waren von der Studie ausgeschlossen.
Der primäre Endpunkt der Studie 200622 war der Anteil der Patienten, bei denen während der 32-wöchigen Behandlungsdauer ein HES-Schub auftrat. Ein HES-Schub wurde definiert als eine Verschlechterung der klinischen Anzeichen und Symptome des HES, die eine Erhöhung der OCS, bzw. eine Erhöhung/Zugabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie, oder die

Gabe von verblindeten OCS aufgrund einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut (bei ≥ 2 Zeitpunkten) erforderlich machte.
In der primären Analyse wurden die Patienten der Mepolizumab- und der Placebogruppe verglichen, bei denen ein HES-Schub auftrat oder die die Studie abbrachen. Während des 32-wöchigen Behandlungszeitraums hatten unter der Behandlung mit 300 mg Mepolizumab im Vergleich zu Placebo 50 % weniger Patienten einen HES-Schub oder brachen die Studie ab (28 % gegenüber 56 %) (OR 0,28; 95 %-KI: 0,12; 0,64) (siehe Tabelle 9).
Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten HES-Schub, der Anteil der Patienten, die in Woche 20 bis Woche 32 einen HES-Schub erlitten, die Rate der HES-Schübe und die Veränderung des Schweregrads der Ermüdung/Fatigue gegenüber dem Ausgangswert. Alle sekundären Endpunkte waren statistisch signifikant und unterstützten damit den primären Endpunkt (siehe Abbildung 2 und Tabelle 10).

Tabelle 9: Ergebnisse des primären Endpunkts/der Analyse in der Intent-to-Treat-Population (Studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg n = 54	**Placebo** n = 54
Anteil der Patienten, bei denen ein HES-Schub auftrat		
Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder die aus der Studie ausschieden (%)	15 (28)	30 (56)
Patienten mit ≥ 1 HES-Schub (%)	14 (26)	28 (52)
Patienten ohne HES-Schub, die ausschieden (%)	1 (2)	2 (4)
Odds Ratio (95 %-KI)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-Wert	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Zeit bis zum ersten Schub

Bei Patienten, die 300 mg Mepolizumab erhielten, verlängerte sich die Zeit bis zum ersten HES-Schub im Vergleich zu Placebo signifikant. Das Risiko eines ersten HES-Schubes während des Behandlungszeitraums war bei den mit Mepolizumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo um 66 % geringer (Hazard Ratio: 0,34; 95 %-KI 0,18; 0,67; p = 0,002).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten HES-Schub

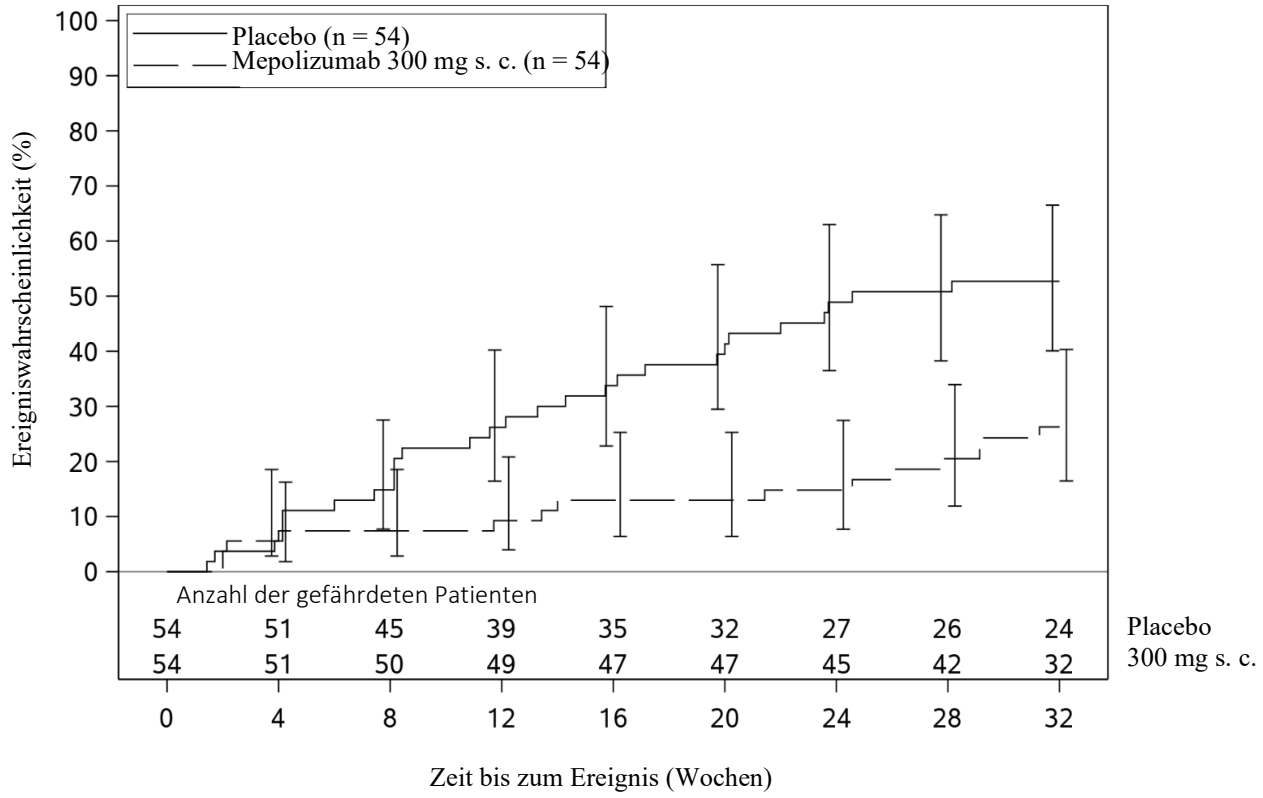


Tabelle 10: Ergebnisse anderer sekundärer Endpunkte in der Intent-to-Treat-Population (Studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg n = 54	**Placebo** n = 54
HES-Schübe in Woche 20 und bis einschließlich Woche 32		
Patienten mit ≥ 1 HES-Schub oder die aus der Studie ausschieden (%)	9 (17)	19 (35)
Odds Ratio (95 %-KI)	0,33 (0,13; 0,85)	
CMH p-Wert	0,02	
Rate der HES-Schübe		
Geschätzte mittlere Rate/Jahr	0,50	1,46
Rate Ratio (95 %-KI) [a]	0,34 (0,19; 0,63)	
Wilcoxon-Rangsummentest p-Wert	0,002	
Veränderung des Schweregrads der Ermüdung/Fatigue gegenüber dem Ausgangswert auf Grundlage des Brief Fatigue Inventory (BFI) Punkt 3 (schlimmster Grad der Ermüdung/Fatigue in den letzten 24 Stunden) in Woche 32 [b]		
Mediane Veränderung in BFI Punkt 3	-0,66	0,32
Vergleich (Mepolizumab vs. Placebo) Wilcoxon-Rangsummentest p-Wert	0,036	

[a] Rate Ratio < 1 spricht für Mepolizumab.
[b] Patienten mit fehlenden Daten wurden mit dem schlechtesten beobachteten Wert berücksichtigt. BFI-Punkt-3-Skala: 0 = keine Ermüdung/Fatigue bis 10 = schlimmstmöglich vorstellbar
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Offene Anschlussstudie (*Open-label extension*, OLE)

Bei der Studie 205203 handelte es sich um eine 20-wöchige, offene Anschlussstudie der Studie 200622. Die HES-Therapie konnte entsprechend dem lokalen Behandlungsstandard angepasst werden, während die Behandlung mit Mepolizumab 300 mg ab Woche 4 beibehalten wurde. In dieser Studie wurde die Wirkung der Mepolizumab-Behandlung auf die Verringerung der HES-Schübe, die in Studie 200622 berichtet wurde, bei denjenigen Patienten aufrechterhalten, die die Mepolizumab-Behandlung in Studie 205203 fortsetzten, wobei bei 94 % (47/50) der Patienten kein Schub auftrat. Bei den 72 Patienten, die in den Wochen 0 bis 4 der offenen Anschlussstudie eine OCS-Behandlung benötigten, erreichten 28 % der Patienten in den Wochen 16 bis 20 eine durchschnittliche Reduzierung der OCS-Tagesdosis um ≥ 50 %.

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).

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Es liegen keine klinischen Daten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren vor.

HES

Vier Jugendliche (12 bis 17 Jahre alt) wurden in die Studie 200622 aufgenommen. Über 32 Wochen erhielten ein Jugendlicher Mepolizumab 300 mg und drei Jugendliche Placebo. Bei dem einen Jugendlichen, der in der 32-wöchigen Studie 200622 mit Mepolizumab behandelt wurde, kam es zu keinem HES-Schub. Alle vier Jugendlichen, die die Studie 200622 abschlossen, nahmen an einer 20-wöchigen, offenen Anschlussstudie 205203 teil, in der bei einem der vier Jugendlichen ein HES-Schub auftrat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Verabreichung von subkutanen Dosen an Patienten mit Asthma und CRSwNP zeigte Mepolizumab über einen Dosisbereich von 12,5 mg bis 250 mg eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik. Bei subkutaner Verabreichung von Mepolizumab 300 mg war die systemische Exposition etwa dreimal so hoch wie bei Mepolizumab 100 mg. Die Pharmakokinetik von Mepolizumab war konsistent bei Patienten mit Asthma, CRSwNP, COPD, EGPA oder HES. Nach Verabreichung einer einzelnen subkutanen Dosis von 100 mg an gesunde Probanden war die systemische Exposition von Mepolizumab zwischen den Formulierungen vergleichbar.

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

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 Kreatinin-Clearance zwischen 50 und 80 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Daten von Patienten mit einer Kreatinin-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.

Kinder und Jugendliche

Schweres eosinophiles Asthma und HES

Für die pädiatrische Patientenpopulation liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor (59 Patienten mit eosinophiler Ösophagitis, 55 Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und 1 Patient mit HES). 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 oder HES in den Phase-3-Studien stimmte 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 ≥ 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.

EGPA

Die Pharmakokinetik von Mepolizumab bei Kindern (6 bis 17 Jahre) mit EGPA wurde mithilfe von Modellierung und Simulation auf Grundlage der Pharmakokinetik bei anderen eosinophilen Erkrankungen berechnet und es wird erwartet, dass diese mit der Pharmakokinetik, die bei Kindern mit schwerem eosinophilem Asthma beobachtet wurde, übereinstimmt. Die empfohlene Dosierung bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren über einen breiten Gewichtsbereich von 15 - 70 kg lässt erwarten, dass die Exposition bei 300 mg im Durchschnitt innerhalb von 26 % derjenigen von Erwachsenen bleibt.

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 ist 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 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 Muttertieren und hatten keine Auswirkungen auf das Immunsystem der Jungtiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund des Fehlens von Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Falls erforderlich, können der Fertigpen und die Fertigspritze(n) aus dem Kühlschrank entnommen werden und in der ungeöffneten Originalverpackung für bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze(n), wenn diese länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks gelegen haben.

Nachdem die Packung geöffnet wurde, muss der Fertigpen oder die Fertigspritze(n) innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze(n), wenn innerhalb von 8 Stunden keine Verabreichung erfolgt ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen

1 ml Lösung in einer Typ-1-Glasspritze mit einer befestigten Nadel (Edelstahl) in einem Fertigpen.

Packungsgrößen:
1 Fertigpen
3 Fertigpens
Mehrfachpackung aus 9 (9 Packungen zu je 1) Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Typ-1-Glasspritze mit einer befestigten Nadel (Edelstahl) und passivem Sicherheits-Nadelschutz.

Packungsgrößen:
1 Fertigspritze
3 Fertigspritzen
Mehrfachpackung aus 9 (9 Packungen zu je 1) Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Lösung in einer 1-ml-Typ-1-Glasspritze mit einer befestigten Nadel (Edelstahl) und passivem Sicherheits-Nadelschutz.

Packungsgrößen:
1 Fertigspritze
Mehrfachpackung aus 3 (3 Packungen zu je 1) Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Verabreichung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar bis opaleszierend sowie farblos bis blassgelb oder blassbraun sein. Falls die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält, darf die Lösung nicht verwendet werden.
Nach Entnahme des Fertigpens oder der Fertigspritze(n) aus dem Kühlschrank lassen Sie den Pen oder die Spritze(n) über mindestens 30 Minuten Raumtemperatur erreichen, bevor Sie Nucala injizieren.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in (einer) Fertigspritze(n) werden am Ende der Packungsbeilage gegeben.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/15/1043/003 1 Fertigpen
EU/1/15/1043/004 3 Fertigpens
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) Fertigpens (Mehrfachpackung)

Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/15/1043/005 1 Fertigspritze
EU/1/15/1043/006 3 Fertigspritzen
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) Fertigspritzen (Mehrfachpackung)

Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/15/1043/009 1 Fertigspritze
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) Fertigspritzen (Mehrfachpackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Dezember 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2020

10. STAND DER INFORMATION

07/2026

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