

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nucala® 100 mg Injektionslösung im Fertigpen
Nucala® 100 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.

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

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe oder blassbraune Lösung

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.

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

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).

*Kinder und Jugendliche**Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren*

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

Die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist für die Anwendung bei dieser Patientengruppe geeignet. Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 40 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

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.

Art der Anwendung

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 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.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder 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-Exazerbationen

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

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

Kortikosteroide

Nach Beginn der Therapie mit Mepolizumab 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 Mepolizumab 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).

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, das heißt 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 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils*Erwachsene und Jugendliche*

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen mit Häufigkeiten aus placebokontrollierten Studien bei Patienten aufgeführt, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 263), sowie aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung. Daten zur Sicherheit von Mepolizumab sind verfügbar für 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)* Anaphylaxie**	Häufig Selten
Erkrankungen des	Kopfschmerzen	Sehr häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Nervensystems		
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 Knochenerkrankungen	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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

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 Schmerzen, Erytheme, Schwellungen, Juckreiz und Brennen.

Kinder und Jugendliche

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.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> 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 sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

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 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/ μ l zu Studienbeginn auf 40 Zellen/ μ l 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/ μ l ($n = 16$) zu Studienbeginn auf 48 Zellen/ μ l in Woche 52 ($n = 15$) und nach Gabe von 100 mg (bei einem Körpergewicht ≥ 40 kg) von 331 Zellen/ μ l zu Studienbeginn auf 44 Zellen/ μ l 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.

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.

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, war mit dem Immunogenitätsprofil, das bei den placebokontrollierten Studien beobachtet wurde, vergleichbar.

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 $\geq$ 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 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 Bronchodilatators < 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 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/ μ l zu Behandlungsbeginn oder von mindestens 300 Zellen/ μ l 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	
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	

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 $\geq 150/\mu\text{l}$ Blut oder in den 12 Monaten vor dem Screening eine Eosinophilenzahl von $\geq 300/\mu\text{l}$ 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 Prednisonosis 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 %	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	

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.

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. 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 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.

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 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.

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
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 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, wenn diese länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks gelegen hat.

Nachdem die Packung geöffnet wurde, muss der Fertigpen oder die Fertigspritze innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze, 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

Mehrfachpackung aus 3 (3 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

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 sollte 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 aus dem Kühlschrank lassen Sie den Pen oder die Spritze über mindestens 30 Minuten Raumtemperatur erreichen, bevor Sie Nucala injizieren.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in einer Fertigspritze 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
Irland

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1043/003 1 Fertigpen
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) Fertigpens (Mehrfachpackung)
EU/1/15/1043/005 1 Fertigspritze
EU/1/15/1043/006 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. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

®Nucala ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline Gruppe