ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada.
Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada.
Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada de 1 ml contiene 100 mg de mepolizumab.

Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 100 mg de mepolizumab.

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de mepolizumab.

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada
Cada pluma precargada de 1 ml contiene 0,2 mg de polisorbato 80

Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 0,2 mg de polisorbato 80

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 0,08 mg de polisorbato 80

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).
Solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido-marrón pálido, con un pH entre 6,0-6,6 y una osmolalidad entre 415-615 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Asma eosinofílica grave

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años con asma eosinofílica refractaria grave (ver sección 5.1).

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

Nucala está indicado como tratamiento adicional con corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Nucala está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS), un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) (ver sección 5.1).

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) recurrente-remitente o refractaria.

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda que Nucala se prescriba por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma eosinofílica refractaria grave, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE.

Posología

Asma eosinofílica grave

Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Niños de 6 a 11 años de edad

La dosis recomendada de mepolizumab es de 40 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento se debe considerar por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de las exacerbaciones.

RSCcPN

Adultos

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. Se pueden considerar tratamientos alternativos en pacientes que no hayan mostrado respuesta tras 24 semanas de tratamiento para la

RSCcPN. Algunos pacientes con una respuesta inicial parcial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado más allá de las 24 semanas.

EPOC

Adultos

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento se debe considerar por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de las exacerbaciones.

GEPA

Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

La dosis recomendada de mepolizumab es de 300 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

La posología de mepolizumab en niños y adolescentes de 6 a 17 años con GEPA se basó en datos de modelos y simulación (ver sección 5.2).

Niños de 6 a 11 años de edad que pesan ≥ 40 kg

La dosis recomendada de mepolizumab es de 200 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Niños de 6 a 11 años de edad que pesan < 40 kg

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento se debe considerar por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y la mejora del control de los síntomas.
También se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen manifestaciones potencialmente mortales de GEPA, ya que no se ha estudiado Nucala en esta población.

SHE

Adultos

La dosis recomendada de mepolizumab es de 300 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento se debe considerar por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de los síntomas.
También se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen manifestaciones potencialmente mortales de SHE, ya que no se ha estudiado Nucala en esta población.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Asma eosinofílica grave

Niños de 6 a 11 años de edad

Nucala 100 mg polvo para solución inyectable y 40 mg solución inyectable en jeringa precargada son adecuados para su administración a esta población.

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada y 100 mg solución inyectable en jeringa precargada no están indicados para su administración a esta población.

Niños menores de 6 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños menores de 6 años.
No hay datos disponibles.

RSCcPN en niños menores de 18 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

EPOC en niños menores de 18 años de edad

No existe un uso relevante de mepolizumab en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC.

GEPA en niños menores de 6 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños menores de 6 años.
No hay datos disponibles.

SHE en niños menores de 18 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños y adolescentes menores de 18 años.
Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada o jeringa precargada

La pluma precargada o la jeringa precargada solamente se deben utilizar como inyección subcutánea.

Nucala puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional sanitario determina que es apropiado y si el paciente o cuidador han sido entrenados en la técnica de inyección.

Para niños entre 6 y 11 años de edad, la administración debe ser realizada por un profesional sanitario o un cuidador entrenado.

Los lugares de inyección recomendados para la autoadministración son el abdomen o el muslo. El cuidador también puede inyectar Nucala en la parte superior del brazo.
Para aquellas dosis que requieran más de una inyección, se recomienda que se administre cada inyección con al menos 5 cm de separación.

Las instrucciones detalladas para la administración subcutánea de Nucala mediante pluma o jeringa precargada se proporcionan en las instrucciones de uso del prospecto.

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

La jeringa precargada solamente se debe utilizar como inyección subcutánea.

Nucala debe ser administrado por un profesional sanitario o un cuidador. Puede ser administrado por un cuidador si un profesional sanitario determina que es apropiado y el cuidador ha sido entrenado en la técnica de inyección.

Los lugares de inyección recomendados son la parte superior del brazo, el abdomen o el muslo.

Las instrucciones detalladas para la administración subcutánea de Nucala en jeringa precargada se proporcionan en las instrucciones de uso del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Exacerbaciones de asma o EPOC

Mepolizumab no se debe utilizar para tratar exacerbaciones agudas de asma o EPOC.

Es posible que aparezcan síntomas adversos o exacerbaciones relacionados con el asma o EPOC durante el tratamiento. Se debe indicar a los pacientes que consulten con su médico en caso de que el asma o EPOC permanezca no controlada o empeore tras el inicio del tratamiento.

Corticosteroides

Tras el inicio del tratamiento con mepolizumab, no se recomienda la interrupción de forma repentinase del tratamiento con corticosteroides. La reducción en las dosis de corticosteroides, si es necesaria, debe ser gradual y supervisada por un médico.

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración

Se han producido reacciones sistémicas agudas y retardadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (p. ej. anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), tras la administración de mepolizumab. Generalmente, estas reacciones aparecen a las pocas horas de la administración, pero en algunos casos, pueden tener un inicio tardío (es decir, normalmente al cabo de algunos días). Estas reacciones pueden aparecer por primera vez tras un periodo de tratamiento prolongado (ver sección 4.8). En el caso de una reacción de hipersensibilidad, se debe iniciar el tratamiento adecuado según lo indicado clínicamente.

Infecciones parasitarias

Los eosinófilos pueden estar implicados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones causadas por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos se deben tratar antes de iniciar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con mepolizumab, y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento.

Pacientes con EPOC con recuento de eosinófilos en sangre bajo

Los datos no respaldan el uso de Nucala en pacientes con EPOC con recuento de eosinófilos en sangre <150 cél/µl y sin evidencia de recuento de eosinófilos en sangre ≥300 cél/µl en los 12 meses previos.

GEPA con compromiso orgánico o potencialmente mortal

No se ha estudiado Nucala en pacientes con manifestaciones de GEPA que pueden comprometer los órganos o ser potencialmente mortales (ver sección 4.2).

SHE potencialmente mortal

No se ha estudiado Nucala en pacientes con manifestaciones potencialmente mortales de SHE (ver sección 4.2).

Excipientes

Este medicamento contiene polisorbato 80 (ver sección 2). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de eflujo y los mecanismos de unión a proteínas, no están involucrados en el aclaramiento de mepolizumab. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias (p. ej. IL-6), a través de la interacción con sus receptores específicos en los hepatocitos, han demostrado suprimir la formación de enzimas del CYP450 y transportadores de fármacos. Sin embargo, el aumento de marcadores proinflamatorios sistémicos en el asma eosinofílica refractaria grave es mínimo y no hay evidencia de expresión del receptor alfa IL-5 en los hepatocitos. El potencial de interacciones farmacológicas con mepolizumab se considera bajo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de mepolizumab en mujeres embarazadas son limitados (datos en menos de 300 embarazos).
Mepolizumab, atraviesa la barrera placentaria en monos. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible daño en el feto humano.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Nucala durante el embarazo. La administración de Nucala a mujeres embarazadas sólo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

No se dispone de datos relativos a la excreción de mepolizumab en la leche materna. Sin embargo, mepolizumab se excretó en la leche de monos cynomolgus a concentraciones menores del 0,5% de las detectadas en plasma.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Nucala, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos a la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han mostrado efectos adversos propios del tratamiento con anti-IL5 sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nucala sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Asma eosinofílica grave

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes adultos y adolescentes con asma eosinofílica refractaria grave, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (20%), las reacciones en el lugar de la inyección (8%) y el dolor de espalda (6%).

RSCcPN

En un estudio controlado con placebo realizado en pacientes con RSCcPN, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (18%) y dolor de espalda (7%).

EPOC

En tres estudios controlados con placebo realizados en pacientes con EPOC, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (10%), el dolor de espalda (7%) y artralgia (5%).

GEPA

En un estudio controlado con placebo realizado en pacientes con GEPA, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (32%), las reacciones en el lugar de la inyección (15%) y el dolor de espalda (13%). El 4% de los pacientes con GEPA notificaron reacciones alérgicas/de hipersensibilidad.

SHE

En un estudio controlado con placebo realizado en pacientes con SHE, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (13%), las infecciones del tracto urinario (9%), las reacciones en el lugar de inyección y pirexia (con un 7% cada una).

Tabla de reacciones adversas

La tabla a continuación muestra las reacciones adversas procedentes de estudios controlados con placebo en pacientes con asma eosinofílica grave que recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea (SC) (n = 263); de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas en pacientes con RSCcPN que recibieron 100 mg de mepolizumab SC (n = 206); de tres estudios doble ciego, controlados con placebo de 52 a 104 semanas en pacientes con EPOC que recibieron 100 mg de mepolizumab SC (n = 1 043); de pacientes con GEPA que recibieron 300 mg de mepolizumab SC (n = 68); de un estudio doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas realizado en pacientes con SHE que recibieron 300 mg de mepolizumab SC (n = 54); y de notificaciones espontáneas poscomercialización. También se dispone de datos de seguridad de estudios de extensión abiertos en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n = 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años). El perfil de seguridad de mepolizumab en pacientes con SHE (n = 102) incluidos en el estudio de extensión abierto de 20 semanas fue similar al perfil de seguridad de los pacientes en el estudio pivotal controlado con placebo.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto urinario Faringitis Herpes zóster**	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad (reacción alérgica sistémica)* Anafilaxia**	Frecuentes Rara
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eczema	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Artralgia**	Frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la administración (sistémicas no alérgicas)*** Reacciones locales en el lugar de la inyección Pirexia	Frecuentes

* Se han notificado reacciones sistémicas incluyendo hipersensibilidad con una incidencia total comparable a la del placebo en estudios de asma eosinofílica grave y EPOC. Para ver ejemplos de las manifestaciones asociadas notificadas y una descripción del tiempo de inicio, ver sección 4.4.
** De notificaciones espontáneas poscomercialización: Herpes zóster fue notificado como poco frecuente en estudios de asma grave.
*** Las manifestaciones más frecuentes asociadas a notificaciones de reacciones sistémicas no alérgicas relacionadas con el lugar de la administración, en pacientes en estudios de asma eosinofílica grave y EPOC, fueron erupción, rubefacción, mialgia y fatiga; estas manifestaciones se notificaron con poca frecuencia y en <1% de los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, en RSCcPN

En el estudio controlado con placebo de 52 semanas, se notificaron reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad tipo I) en 2 pacientes (<1%) del grupo que recibió 100 mg de mepolizumab y en ninguno de los pacientes del grupo placebo. Ningún paciente en el grupo que recibió 100 mg de mepolizumab y 1 paciente (<1%) del grupo placebo notificaron otras reacciones sistémicas.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, en EPOC

En el estudio controlado con placebo de 52 a 104 semanas, se notificaron reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad tipo I) en 1 paciente (<1%) en el grupo que recibió 100 mg de mepolizumab y en ninguno de los pacientes en el grupo placebo. Se notificaron otras reacciones sistémicas en 4 pacientes (<1%) en el grupo que recibió 100 mg de mepolizumab, y en 4 pacientes (<1%) en el grupo placebo.

En los dos estudios controlados con placebo de 52 semanas, se notificaron reacciones alérgicas sistémicas/reacciones de hipersensibilidad en 4 pacientes (<1%) en los grupos que recibieron 100 mg de mepolizumab y en 3 pacientes (<1%) en los grupos placebo. Se notificaron reacciones sistémicas no alérgicas en 7 pacientes (1%) en los grupos que recibieron 100 mg de mepolizumab y en 10 pacientes (2%) en los grupos placebo.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, en GEPA

En el estudio controlado con placebo de 52 semanas el porcentaje de pacientes que experimentó una reacción sistémica (alérgica y no alérgica) fue el 6% de los pacientes en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab y el 1% en el grupo placebo. Las reacciones sistémicas alérgicas/de hipersensibilidad fueron notificadas por el 4% de los pacientes en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab y en el 1% de los pacientes en el grupo placebo. Las reacciones sistémicas (angioedema) no alérgicas fueron notificadas por 1 paciente (1%) en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab y en ninguno de los pacientes en el grupo placebo.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, en SHE

En el estudio controlado con placebo de 32 semanas, 1 paciente (2%) notificó una reacción sistémica (otra) en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab (reacción cutánea multifocal) y ningún paciente en el grupo placebo.

Reacciones locales en el lugar de la inyección

Asma eosinofílica grave

En estudios controlados con placebo, la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección con 100 mg de mepolizumab administrado por vía subcutánea y placebo fue del 8% y el 3% respectivamente. Estos eventos fueron todos no-graves, de intensidad de leve a moderada y la mayoría se resolvieron en pocos días. Las reacciones locales en el lugar de la inyección aparecieron principalmente al inicio del tratamiento y dentro de las primeras 3 inyecciones, con un número menor de notificaciones en las inyecciones posteriores. Las manifestaciones notificadas con mayor frecuencia dentro de estos eventos fueron dolor, eritema, hinchazón, picazón y sensación de ardor.

RSCcPN

En el estudio controlado con placebo, las reacciones locales en el lugar de la inyección (p. ej. eritema, prurito) aparecieron en el 2% de los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab en comparación con <1% de los pacientes que recibieron placebo.

EPOC

En los estudios controlados con placebo, las reacciones locales en el lugar de la inyección aparecieron en el 2% de los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. Las manifestaciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor, hinchazón, picazón y eritema.

GEPA

En el estudio controlado con placebo, las reacciones locales en el lugar de la inyección (p. ej. dolor, eritema, hinchazón) aparecieron en una tasa del 15% de los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab en comparación con el 13% de los pacientes que recibieron placebo.

SHE

En el estudio controlado con placebo, las reacciones locales en el lugar de la inyección (p.ej. ardor, picazón) aparecieron en una tasa del 7% de los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo.

Población pediátrica

Asma eosinofílica grave

Treinta y siete adolescentes (de 12 a 17 años) participaron en cuatro estudios controlados con placebo de 24 a 52 semanas de duración (25 tratados con mepolizumab por vía intravenosa o subcutánea). Treinta y seis pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) recibieron mepolizumab por vía subcutánea en un estudio abierto durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos pacientes, recibieron mepolizumab durante un periodo adicional de 52 semanas. El perfil de seguridad fue similar al observado en adultos. No se identificaron reacciones adversas adicionales. Además, la seguridad a largo plazo de mepolizumab se evaluó en 9 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años) y en 15 pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) que participaron en un estudio de extensión abierto (201956). En este estudio, los pacientes recibieron mepolizumab por vía subcutánea durante una media de 21,5 meses. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

SHE

Cuatro adolescentes de 12 a 17 años fueron incluidos en el estudio controlado con placebo 200622, uno de los adolescentes recibió 300 mg de mepolizumab y 3 adolescentes recibieron placebo durante

32 semanas. Los 4 adolescentes continuaron en el estudio de extensión abierto de 20 semanas 205203 (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad eosinofílica, se administraron dosis únicas de hasta 1 500 mg por vía intravenosa sin evidencias de toxicidad relacionada con la dosis.

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis de mepolizumab. Si se produce una sobredosis, se recomienda tratar al paciente con medidas complementarias y realizar una monitorización adecuada según sea necesario.

El manejo adicional se debe realizar de acuerdo con lo indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, cuando estén disponibles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios para uso sistémico, código ATC: R03DX09.

Mecanismo de acción

Mepolizumab es un antagonista de la IL-5 (IgG1 kappa) que se une a la IL-5, inhibiendo su bioactividad con potencia nanomolar, mediante el bloqueo de su unión con el complejo IL-5R alpha en la superficie celular. La IL-5 es la citocina principalmente responsable del crecimiento y la diferenciación, del reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. En pacientes cuya enfermedad está mediada por la inflamación tipo 2, la IL-5 es un componente importante de los procesos que favorecen la patogenia del asma, RSCcPN, EPOC, GEPA y SHE. Otros tipos de células estructurales e inflamatorias también expresan la IL-5R alfa, como por ejemplo, células epiteliales, mastocitos, células plasmáticas, basófilos, células ILC-2, células T, células musculares lisas, neutrófilos y fibroblastos. En asma grave y RSCcPN, la inhibición de IL-5 se ha asociado con una mejora en aspectos de la remodelación de las vías respiratorias. Sin embargo, el mecanismo de acción en estas células y en las diferentes enfermedades no se ha establecido de forma definitiva.

Efectos farmacodinámicos

Asma eosinofílica grave

Tras la administración subcutánea de una dosis de 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas a pacientes (adultos/adolescentes) con asma eosinofílica refractaria grave, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica de 290 cél/µl al inicio del tratamiento a 40 cél/µl en la semana 32 (n = 182), lo que supuso una reducción del 84% en comparación con placebo. Esta magnitud en la reducción del recuento de eosinófilos en sangre se mantuvo en los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n = 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años) en estudios de extensión abiertos.
Tras la administración subcutánea de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas a niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria grave, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo una

media geométrica desde el inicio del tratamiento hasta la semana 52 de 306 (n = 16) a 48 (n = 15) en los pacientes que recibieron 40 mg (peso < 40 kg) y de 331 a 44 cél/µl (n = 10) en los pacientes que recibieron 100 mg (peso ≥ 40 kg), lo que supuso una reducción desde el inicio del tratamiento del 85% y 87%, respectivamente.
En adultos, adolescentes y niños, esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas de tratamiento.

RSCcPN

Tras la administración subcutánea de una dosis de 100 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas a pacientes con RSCcPN, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica al inicio del tratamiento de 390 cél/µl (n = 206) a 60 cél/µl (n = 126) en la semana 52, lo que supuso una reducción del 83% en comparación con el placebo. Esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas de tratamiento y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas.

EPOC

Tras la administración subcutánea de una dosis de 100 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas (y hasta 104 semanas) a pacientes con EPOC, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica al inicio del tratamiento de 480 cél/µl (n = 403) a 60 cél/µl en la semana 52 (n = 257) y en la semana 104 (n = 61), lo que supuso una reducción de la media geométrica del 79% en la semana 52 y del 80% en la semana 104 en comparación con placebo. Esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas de tratamiento.

GEPA

Tras la administración subcutánea de una dosis de 300 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas a pacientes con GEPA, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica al inicio del tratamiento de 177 (n = 68) a 38 cél/µl (n = 64) en la semana 52. Hubo una reducción de la media geométrica del 83% en comparación con el placebo y esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas de tratamiento.

SHE

Tras la administración subcutánea de una dosis de 300 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 32 semanas a pacientes con SHE (adultos/adolescentes), se observó una reducción de los eosinófilos en sangre dentro de las dos semanas de tratamiento. En la semana 32, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica inicial de 1 460 (n = 54) a 70 cél/µl (n = 48) y se observó una reducción de la media geométrica del 92% en comparación con el placebo. Esta magnitud de reducción se mantuvo durante 20 semanas adicionales en pacientes que continuaron con el tratamiento de mepolizumab en el estudio de extensión abierto.

Inmunogenicidad

Asma eosinofílica grave, RSCcPN, EPOC, GEPA y SHE

Durante el tratamiento, y en consonancia con las propiedades potencialmente inmunogénicas de proteínas y péptidos terapéuticos, los pacientes podrían desarrollar anticuerpos frente a mepolizumab. En los ensayos controlados con placebo, en 15/260 (6%) de los adultos y adolescentes con asma eosinofílica refractaria grave tratados con dosis de 100 mg, en 6/196 (3%) de los adultos con RSCcPN tratados con dosis de 100 mg, en 9/381 (2%) de los adultos con EPOC tratados con dosis de 100 mg, en 1/68 (<2%) de los adultos con GEPA tratados con dosis de 300 mg y en 1/53 (2%) de los adultos y adolescentes con SHE tratados con dosis de 300 mg de mepolizumab por vía subcutánea, se han detectado anticuerpos antimepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab.

El perfil de inmunogenicidad de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n = 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años) o en pacientes con SHE (n = 102) tratados durante 20 semanas en estudios de extensión abiertos fue similar al observado en los estudios controlados con placebo. Los datos de inmunogenicidad se recogieron de pacientes con RSCcPN durante 68 semanas (n = 68), de pacientes con EPOC durante 104 semanas (n = 127) y de pacientes con GEPA durante 60 semanas (n = 65).
Tras la administración a niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria grave de 40 mg (peso < 40 kg) o 100 mg (peso ≥ 40 kg) por vía subcutánea, en 2/35 (6%) se han detectado anticuerpos antimepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab durante la fase inicial corta del estudio. Ningún niño tuvo anticuerpos antimepolizumab detectables durante la fase a largo plazo del estudio.
En un paciente adulto con asma eosinofílica refractaria grave y en ninguno de los pacientes con RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE se detectaron anticuerpos neutralizantes. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos antimepolizumab no afectaron de forma discernible a la farmacocinética y farmacodinámica de mepolizumab, y no hubo evidencia de correlación entre los títulos de los anticuerpos y el cambio en el nivel de eosinófilos en sangre.

Eficacia clínica

Asma eosinofílica grave

La eficacia de mepolizumab se evaluó en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, de grupos paralelos, de duración entre 24-52 semanas, con un grupo específico de pacientes a partir de 12 años de edad, que recibieron tratamiento para asma eosinofílica refractaria grave. Estos pacientes, o bien continuaban no controlados (por lo menos dos exacerbaciones graves en los 12 meses anteriores) con su tratamiento estándar actual, incluyendo al menos dosis altas de corticosteroides inhalados (ICS) en combinación con un tratamiento(s) de mantenimiento adicional(es), o eran dependientes de corticosteroides sistémicos. Los tratamientos de mantenimiento adicionales incluían agonistas beta$_2$-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), modificadores de leucotrienos, antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), teofilina y corticosteroides orales (OCS).

En los dos estudios de exacerbaciones MEA112997 y MEA115588, se reclutaron un total de 1 192 pacientes, el 60% mujeres, con una media de edad de 49 años (rango 12-82 años). La proporción de pacientes en mantenimiento con OCS fue de un 31% y un 24%, respectivamente. Se requería que los pacientes tuviesen antecedentes de dos o más exacerbaciones graves de asma que requisiesen tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos en los últimos 12 meses y una función pulmonar reducida al inicio del tratamiento (FEV_1<80% en adultos y <90% en adolescentes, prebroncodilatación). La media del número de exacerbaciones en el año anterior fue de 3,6 y la media del valor previsto de FEV_1 prebroncodilatador fue del 60%. Durante los estudios, los pacientes continuaron recibiendo su medicación para el asma.

Para el estudio de reducción de corticosteroides orales MEA115575, se reclutaron un total de 135 pacientes (el 55% eran mujeres con una media de edad de 50 años) que estaban siendo tratados diariamente con OCS (5-35 mg al día), y dosis altas de ICS en combinación con un medicamento de mantenimiento adicional.

Estudio de eficacia de rango de dosis MEA112997 (DREAM)

En el estudio MEA112997, un estudio multicéntico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 52 semanas de duración, en el que participaron 616 pacientes con asma eosinofílica refractaria grave, mepolizumab administrado en dosis de 75 mg, 250 mg o 750 mg por vía intravenosa redujo significativamente la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes de asma (definidas como un empeoramiento del asma que requiere el uso de costicosteroides orales/sistémicos y/o hospitalización y/o visita a urgencias) en comparación con placebo (ver Tabla 1).

Tabla 1: Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en población por intención de tratar en la semana 52

	Mepolizumab intravenoso			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Tasa exacerbación/año	1,24	1,46	1,15	2,40
Porcentaje de reducción	48%	39%	52%	
Razón de tasas (mepolizumab/placebo) (IC del 95%)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
Valor p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Estudio de reducción de exacerbaciones MEA115588 (MENSA)

MEA115588 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de mepolizumab como tratamiento adicional en 576 pacientes con asma eosinofílica refractaria grave, definida como aquella que presenta un recuento de eosinófilos en sangre periférica mayor o igual a 150 cél/µl al inicio del tratamiento o mayor o igual a 300 cél/µl en los últimos 12 meses.

Los pacientes recibieron 100 mg de mepolizumab administrado por vía subcutánea, 75 mg de mepolizumab por vía intravenosa o placebo una vez cada 4 semanas durante 32 semanas. La variable primaria fue la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes de asma, y en ambos grupos de tratamiento con mepolizumab, se produjo una reducción de la frecuencia de exacerbaciones estadísticamente significativa (p<0,001) en comparación con placebo. La Tabla 2 incluye los resultados de las variables primaria y secundarias en pacientes tratados con mepolizumab por vía subcutánea o placebo.

Tabla 2: Resultados de las variables primaria y secundarias en la semana 32 en la población por intención de tratar (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N = 194	Placebo N = 191
Variable primaria		
Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes		
Tasa de exacerbación por año	0,83	1,74
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC del 95%)	53% 0,47 (0,35; 0,64)	-
Valor p	<0,001	
Variables secundarias		
Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización/visita a urgencias		
Tasa de exacerbación por año	0,08	0,20
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC del 95%)	61% 0,39 (0,18; 0,83)	–
Valor p	0,015	

	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N = 194	Placebo N = 191
Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización		
Tasa de exacerbación por año	0,03	0,10
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC del 95%)	69% 0,31 (0,11; 0,91)	–
Valor p	0,034	
FEV_1 (ml) prebroncodilatador en la semana 32		
Situación basal (DE)	1 730 (659)	1 860 (631)
Media del cambio respecto a la situación basal (EE)	183 (31)	86 (31)
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	98	
IC del 95%	(11; 184)	
Valor p	0,028	
Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) en la semana 32		
Situación basal (DE)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Media del cambio respecto a la situación basal (EE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
IC del 95%	(-10,2; -3,8)	
Valor p	<0,001	

Reducción de la tasa de exacerbaciones por recuento de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento

La Tabla 3 muestra los resultados de un análisis combinado de los dos estudios de exacerbaciones (MEA112997 y MEA115588) por recuento de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento. En el grupo de placebo, la tasa de exacerbaciones se incrementó en función de los incrementos de eosinófilos en sangre en la situación basal. La tasa de reducción con mepolizumab fue mayor en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre más altos.

Tabla 3: Análisis combinado de la tasa de exacerbaciones clínicamente relevantes por recuento de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N = 538	Placebo N = 346
MEA112997+MEA115588		
<150 cél/µl		
n	123	66
Tasa de exacerbación por año	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Razón de tasas (IC del 95%)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 a <300 cél/µl		
n	139	86
Tasa de exacerbación por año	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Razón de tasas (IC del 95%)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 a <500 cél/µl		
n	109	76

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N = 538	Placebo N = 346
Tasa de exacerbación por año	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Razón de tasas (IC del 95%)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥500 cél/µl		
n	162	116
Tasa de exacerbación por año	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Razón de tasas (IC del 95%)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Estudio de reducción de corticoides orales MEA115575 (SIRIUS)

El estudio MEA115575 evaluó el efecto de 100 mg de mepolizumab administrado por vía subcutánea en la reducción del tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales (OCS), manteniendo el control del asma en sujetos con asma eosinofílica refractaria grave. Los pacientes tenían un recuento de eosinófilos en sangre ≥150 cél/µl al inicio del estudio o un recuento de eosinófilos en sangre ≥300 cél/µl en los 12 meses anteriores a la visita basal. Durante el periodo de tratamiento, se administró a los pacientes mepolizumab o placebo una vez cada 4 semanas. Durante el estudio, los pacientes continuaron utilizando su tratamiento actual para el asma, con la excepción de la dosis de OCS, que se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de dosis de OCS (semanas 4-20), siempre que se mantuviese el control del asma.

En el estudio se reclutaron 135 pacientes. La media de edad fue de 50 años, el 55% eran mujeres, y el 48% había recibido tratamiento con esteroides orales durante al menos 5 años. La dosis media equivalente de prednisona al inicio del tratamiento fue de aproximadamente 13 mg al día.

La variable primaria fue el porcentaje de reducción en la dosis diaria de OCS (semanas 20-24), manteniendo el control del asma mediante la reducción de dosis por categorías definidas (ver Tabla 4). Las categorías predefinidas incluían rangos de porcentajes de reducción del 90-100%, hasta la no reducción de dosis de prednisona desde el final de la fase de optimización. La comparación entre mepolizumab y placebo fue estadísticamente significativa (p = 0,008).

Tabla 4: Resultados de las variables primaria y secundarias en el estudio MEA115575

	Población por Intención de Tratar (ITT)	
	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N = 69	Placebo N = 66
Variable primaria		
Porcentaje de reducción de OCS desde el inicio (semanas 20-24)		
90% - 100% 75% - <90% 50% - <75% >0% - <50% Sin reducción de OCS/falta de control del asma/ retirada del tratamiento	16 (23%) 12 (17%) 9 (13%) 7 (10%) 25 (36%)	7 (11%) 5 (8%) 10 (15%) 7 (11%) 37 (56%)
Odds ratio (IC del 95%)	2,39 (1,25; 4,56)	
Valor p	0,008	

	Población por Intención de Tratar (ITT)	
	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N = 69	Placebo N = 66
Variables secundarias (semanas 20-24)		
Reducción en la dosis diaria de OCS hasta 0 mg/día	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (IC del 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
Valor p	0,414	
Reducción en la dosis diaria de OCS hasta ≤5 mg/día	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC del 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
Valor p	0,025	
Mediana % de reducción en la dosis diaria de OCS desde el inicio (IC del 95%)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Diferencia de la mediana (IC del 95%)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
Valor p	0,007	

Estudios de extensión abiertos en asma eosinofílica refractaria grave MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) y 201312 (COSMEX)

El perfil de eficacia a largo plazo de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n = 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años) en los estudios de extensión abiertos MEA115666, MEA115661 y 201312 fue en general consistente con el de los 3 estudios controlados con placebo.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

El estudio 205687 (SYNAPSE) fue un estudio de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó 407 pacientes a partir de los 18 años con RSCcPN.
Los pacientes incluidos en el estudio debían tener una puntuación de síntomas de obstrucción nasal en una escala visual analógica (EVA) >5, de un máximo de 10 puntos, una puntuación de síntomas global en una EVA >7, de un máximo de 10 puntos, y una puntuación endoscópica bilateral de pólipos nasales (PN) ≥5, de un máximo de 8 puntos (con una puntuación mínima de 2 en cada cavidad nasal). Además, los pacientes debían tener un historial clínico de al menos una cirugía previa de pólipos nasales en los últimos 10 años.

Las características basales clave incluyeron una puntuación total endoscópica de PN media de 5,5 (DE: 1,29), puntuación de obstrucción nasal (EVA) media de 9,0 (DE: 0,83), puntuación de síntomas global (EVA) media de 9,1 (DE: 0,74), puntuación de pérdida de olfato (EVA) media de 9,7 (DE: 0,72) y puntuación total del cuestionario de resultados nasosinusales (SNOT-22) media de 64,1 (DE: 18,32). La media geométrica del recuento de eosinófilos fue de 390 cél/µl (IC del 95%: 360; 420). Adicionalmente, el 27% de los pacientes tenía enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA) y el 48% de los pacientes había recibido al menos 1 ciclo de OCS para la RSCcPN en los últimos 12 meses.

Los pacientes recibieron una dosis de 100 mg de mepolizumab o placebo, administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas además del tratamiento de mantenimiento con corticosteroides intranasales.

Las variables coprimarias fueron el cambio desde la situación basal hasta la semana 52 de la puntuación total endoscópica de PN y el cambio desde la situación basal en la puntuación media de

obstrucción nasal (EVA) durante las semanas 49-52. La variable secundaria principal fue el tiempo hasta la primera cirugía de PN hasta la semana 52 (la cirugía se definió como cualquier procedimiento que resultara en la incisión o extirpación de tejido a través de instrumentos [p. ej. polipectomía] en la cavidad nasal). Los pacientes que recibieron mepolizumab tuvieron mejoras (disminuciones) significativamente superiores en la puntuación total endoscópica de PN en la semana 52 y en la puntuación de obstrucción nasal (EVA) durante las semanas 49-52 en comparación con placebo, y todas las variables secundarias fueron estadísticamente significativas a favor de mepolizumab (ver Tabla 5 y Figura 1).

Tabla 5: Resumen de los resultados de las variables primaria y secundarias (en población por intención de tratar)

	Placebo (N = 201)	**Mepolizumab 100 mg SC (N = 206)**
Variables coprimarias		
Puntuación total endoscópica en la semana 52[a]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	0,0	-1,0
Valor p[b]		<0,001
Diferencia de las medianas (IC del 95%)[c]		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥1-punto de mejora, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-puntos de mejora, n (%)	26 (13)	74 (36)
Puntuación de obstrucción nasal (EVA) (semanas 49 a 52)[a]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-0,82	-4,41
Valor p[b]		<0,001
Diferencia de las medianas (IC del 95%)[c]		-3,14 (-4,09; -2,18)
>1-punto de mejora, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-puntos de mejora, n (%)	73 (36)	124 (60)
Variable secundaria principal		
Tiempo hasta la primera cirugía de pólipos nasales		
Participantes con cirugía	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (IC del 95%)[e]		0,43 (0,25; 0,76)
Valor p[e]		0,003
Otras variables secundarias		
Puntuación de síntomas global (EVA) (semanas 49-52)[a]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-0,90	-4,48
Valor p[b]		<0,001
Diferencia de las medianas (IC del 95%)[c]		-3,18 (-4,10; -2,26)
⩾2,5-puntos de mejora (%)[f]	40	64
Puntuación total SNOT-22 en la semana 52[a, g]		
n	198	205
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-14,0	-30,0
Valor p[b]		<0,001
Diferencia de las medianas (IC del 95%)[c]		-16,49 (-23,57; -9,42)
⩾28-puntos de mejora (%)[f]	32	54

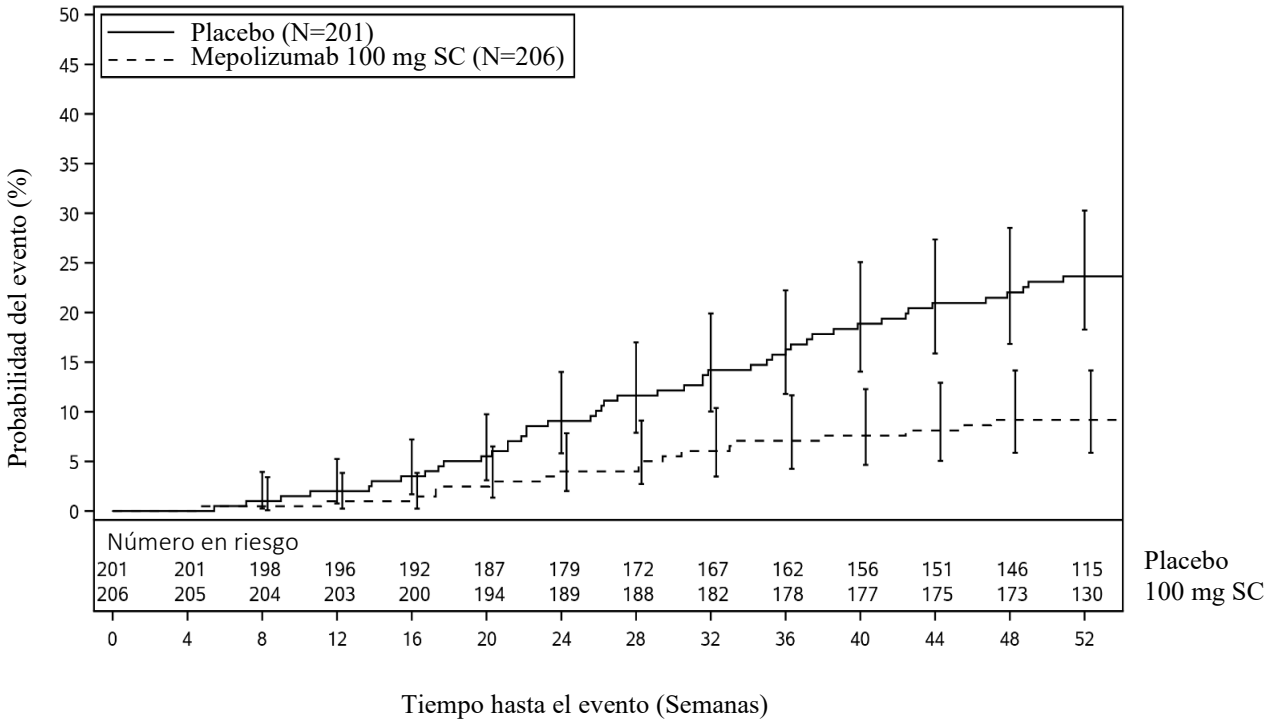
	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg SC (N = 206)
Pacientes que necesitaron corticosteroides sistémicos para los pólipos nasales hasta la semana 52		
Número de pacientes con ⩾1 ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio con respecto al placebo (IC del 95%)[h]		0,58 (0,36; 0,92)
Valor p [h]		0,020
Puntuación compuesta de síntomas (EVA) – síntomas nasales (semanas 49-52)[a, i]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-0,89	-3,96
Valor p[b]		<0,001
Diferencia de las medianas (IC del 95%)[c]		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥2-puntos de mejora (%)[f]	40	66
Puntuación de pérdida de olfato (EVA) (semanas 49-52)[a]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	0,00	-0,53
Valor p[b]		<0,001
Diferencia de las medianas (IC del 95%)[c]		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥3-puntos de mejora (%)[f]	19	36

[a] Los pacientes con cirugía nasal/sinuplastia previa a la visita fueron asignados la peor puntuación observada previa a la cirugía nasal/sinuplastia. Aquellos que se retiraron del estudio sin una cirugía nasal/sinuplastia fueron asignados la peor puntuación observada previa a retirarse del estudio.
[b] Basado en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.
[c] Regresión cuantílica con covariables de grupo de tratamiento, región geográfica, puntuación basal y log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre.
[d] Se ha identificado una mejora de tres puntos en la puntuación de obstrucción nasal (EVA) como un cambio clínicamente relevante en un paciente para esta evaluación.
[e] Estimado a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con covariables de grupo de tratamiento, región geográfica, puntuación total endoscópica basal (lectura centralizada), obstrucción nasal basal (EVA), log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre y número de cirugías previas (1, 2, >2 como ordinal).
[f] Se ha identificado el umbral de mejora como un cambio clínicamente relevante en un paciente para esta evaluación.
[g] Se ha observado una mejora en cada uno de los 6 dominios de síntomas e impacto asociados con RSCcPN.
[h] Análisis usando un modelo de regresión logística con covariables del grupo de tratamiento, región geográfica, número de ciclos de OCS para PN en los últimos 12 meses (0, 1, >1 como ordinal), puntuación total endoscópica basal de pólipos nasales (lectura centralizada), puntuación basal de obstrucción nasal (EVA) y log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre.
[i] Puntuación compuesta de síntomas (EVA) de obstrucción nasal, rinorrea anterior y posterior y pérdida de olfato.

Tiempo hasta la primera cirugía de PN

Durante el periodo de 52 semanas de tratamiento, los pacientes en el grupo de mepolizumab tuvieron una probabilidad menor de someterse a una cirugía de PN comparado con los pacientes del grupo placebo. El riesgo de cirugía durante el periodo de tratamiento fue significativamente menor en un 57% para los pacientes tratados con mepolizumab en comparación con el placebo (Hazard Ratio: 0,43; IC del 95%: 0,25; 0,76; p = 0,003).

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de tiempo hasta la primera cirugía de PN



Un análisis post hoc de la proporción de pacientes con cirugía mostró una reducción del 61% en las probabilidades de cirugía frente al placebo (OR: 0,39, IC del 95%: 0,21; 0,72; p= 0,003).

Pacientes con RSCcPN y asma comórbida

En 289 (71%) de los pacientes con asma comórbida, los análisis preespecificados mostraron mejoras en las variables coprimarias consistentes con los observados en la población general de pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab en comparación con el placebo. Adicionalmente, en estos pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab se observó una mejoría superior desde la situación basal a la semana 52 en el control del asma de acuerdo con el Cuestionario de control del asma (ACQ-5) en comparación con el placebo (cambio medio [Q1, Q3] de -0,80 [-2,20; 0,00] y 0,00 [-1,10; 0,20], respectivamente).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Estudio 208657 (MATINEE)

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico de 52 a 104 semanas se evaluó la eficacia de mepolizumab (100 mg SC cada cuatro semanas), en combinación con el tratamiento estándar, en 804 pacientes a partir de 40 años de edad con EPOC de fenotipo eosinofílico (208657, MATINEE). Se requería que los pacientes tuviesen un recuento de eosinofilos en sangre (BEC, por sus siglas en inglés) de ≥300 cél/µl en la visita basal y un BEC de ≥150 cél/µl en los últimos 12 meses. Todos los pacientes estaban en tratamiento con triple terapia inhalada (ICS, agonista beta de acción prolongada y antimuscarínico de acción prolongada) durante el estudio. Los pacientes reclutados presentaban limitación del flujo aéreo de moderada a muy grave (FEV_1 posbroncodilatador del 20 al 80% del valor teórico), sin antecedentes previos ni concurrentes de asma, y con historial de exacerbaciones en los 12 meses previos (al menos 1 exacerbación grave que requirió hospitalización o 2 exacerbaciones moderadas que requirieron tratamiento con corticosteroides sistémicos con o sin

antibióticos), a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados en combinación con 2 terapias de mantenimiento adicionales durante al menos 3 meses previos a la visita basal.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia de mepolizumab en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas (definidas como un empeoramiento de los síntomas de EPOC que requiere tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos y/o antibióticos) o graves (definidas como aquellas que requieren hospitalización o provocan la muerte). Los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud se evaluaron mediante: el análisis de respondedores de la Cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT) (definido como una reducción ≥2 puntos respecto al valor basal); el análisis de respondedores del Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) (definido como una reducción de la puntuación ≥4 puntos respecto al valor basal); y el análisis de respondedores de la Evaluación de los Síntomas Respiratorios en la EPOC (E-RS: COPD) (definido como una reducción de la puntuación ≥2 puntos respecto al valor basal).

Las características demográficas y basales de los pacientes se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6: Características demográficas y basales en MATINEE (población mITT)

	(N = 804)
Edad (años) de los pacientes, media (DE)	66 (8,0)
Mujeres, n (%)	253 (31)
Raza blanca, n (%)	673 (84)
Fumadores en activo, n (%)	222 (28)
Historial de consumo medio de tabaco (paquetes-años), media (DE)	43,0 (24,88)
Duración de la EPOC (años), media (DE)	10,0 (6,28)
Puntuación de mMRC ≥2 (escala 0-4), n (%)	611 (76)
Enfisema (solo)[a], n (%)	252 (31)
Bronquitis crónica (solo)[a], n (%)	338 (42)
Enfisema y bronquitis crónica[a], n (%)	143 (18)
Limitación de flujo de aire moderado: FEV_1 ≥50% a <80% del valor teórico, n (%)	349 (43)
Limitación de flujo de aire grave: FEV_1 ≥30% a <50% del valor teórico, n (%)	340 (42)
Limitación de flujo de aire muy grave: FEV_1 <30% del valor teórico, n (%)	110 (14)
FEV_1 posbroncodilatador (% del valor teórico), media (DE)	48,2 (15,77)
Razón FEV_1/FVC posbroncodilatador, media (DE)	0,49 (0,124)
Número de exacerbaciones moderadas o graves en el año previo, media (DE)	2,3 (0,94)
Una o más exacerbaciones graves en el año previo, n (%)	165 (21)
Puntuación del CAT, media (DE)	19,2 (6,85)
Puntuación del SGRQ, media (DE)	54,6 (17,80)
Puntuación de la E-RS: COPD, media (DE)	13,05 (6,790)
Media geométrica de recuento de eosinófilos en la visita inicial, cél/µl (IC de 95%)	480 (470; 490)

mITT = población por intención de tratar modificada, DE = desviación estándar, mMRC = Escala modificada de Medical Research Council, FEV_1 =volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC = capacidad vital

forzada, CAT = Cuestionario de evaluación de la EPOC, SGRQ = Cuestionario Respiratorio St. George, E-RS: COPD = Evaluación de los Síntomas Respiratorios en la EPOC
[a] Tipo de EPOC según la Evaluación del investigador: 544 (68%) pacientes notificaron síntomas de bronquitis crónica según el SGRQ.

Exacerbaciones

En pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab se observó una reducción estadísticamente significativa de la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas/graves y un menor riesgo de exacerbaciones moderadas/graves en comparación con placebo. Además, se observó una reducción de la tasa anualizada de exacerbaciones graves (ver Tabla 7).

Tabla 7: Variables de exacerbaciones en EPOC en MATINEE (población mITT)

	Mepolizumab 100 mg SC N = 403	Placebo N = 401
Tasa de exacerbaciones moderadas[a] o graves[b]		
Tasa de exacerbaciones por año	0,80	1,01
Porcentaje de la reducción de la tasa Razón de Tasas vs. placebo (IC del 95%)	21% 0,79 (0,66; 0,94)	
Valor p	0,011	
Tiempo hasta la primera exacerbación moderada[a] o grave[b]		
Mediana de tiempo hasta la primera exacerbación[c] (días)	419	321
Porcentaje de reducción de riesgo Hazard ratio vs. placebo (IC del 95%)	23% 0,77 (0,64; 0,93)	
Valor p	0,009	
Tasa de exacerbaciones[d] graves[b]		
Tasa de exacerbaciones por año	0,10	0,15
Porcentaje de la reducción de la tasa Razón de Tasas vs. placebo (IC del 95%)	34% 0,66 (0,43; 1,01)	

[a] Exacerbaciones moderadas definidas como empeoramiento de los síntomas de la EPOC que requieren tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos y/o antibióticos.
[b] Exacerbaciones graves definidas como aquellas que requieren hospitalización o provocan la muerte.
[c] Estimación Kaplan-Meier
[d] Componente de la variable primaria; análisis no ajustado por multiplicidad

Función pulmonar

No se observó ningún efecto directo sobre la función pulmonar (FEV_1 pre-broncodilatador) en los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab SC en comparación con placebo a las 52 semanas, con un cambio medio desde la situación basal de 30,2 ml para mepolizumab y 35,6 ml para placebo (diferencia -5,4 ml; IC del 95 %: -56,2; 45,4).

Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud

Los resultados de las variables de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud (CAT, SGRQ y E-RS: COPD) no fueron estadísticamente significativos. El porcentaje de respondedores del SGRQ (definido como una reducción de la puntuación ≥4 puntos respecto al valor basal) en la

semana 52 era del 50% con 100 mg de mepolizumab en comparación con el 46% para el placebo (Odds Ratio 1,17; IC del 95%; 0,87; 1,57).

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

El estudio MEA115921 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas que evaluó a 136 pacientes adultos con GEPA con antecedentes de recaídas o de enfermedad refractaria y que estaban en tratamiento estable con corticosteroides orales (OCS; ≥7,5 a ≤50 mg/día de prednisolona/prednisona), con o sin terapia inmunosupresora estable (excluyendo ciclofosfamida). Durante el estudio se permitió otro estándar de tratamiento de mantenimiento. El 53% (n = 72) también recibió tratamiento inmunosupresor concomitante de forma estable. Los pacientes con GEPA con compromiso orgánico o potencialmente mortal fueron excluidos del estudio MEA115921. Los pacientes recibieron una dosis de 300 mg de mepolizumab o bien de placebo administrada por vía subcutánea una vez cada 4 semanas, además de su prednisolona/prednisona de base con o sin tratamiento inmunosupresor. La dosis de OCS se redujo a discreción del investigador.

Remisión

Las variables coprimarias fueron la duración total acumulada de remisión, definida como una puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS, por sus siglas en inglés) igual a 0 más una dosis de prednisolona/prednisona ≤4 mg/día, y la proporción de pacientes en remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48 de tratamiento. Una BVAS=0 representa que no hay vasculitis activa.
En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab lograron un tiempo acumulado en remisión significativamente mayor. Adicionalmente, en comparación con el placebo, una proporción significativamente mayor de los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab alcanzaron la remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48 (Tabla 8).

Para ambas variables coprimarias, en comparación con el placebo, el efecto beneficioso observado con el tratamiento de 300 mg de mepolizumab estuvo presente independientemente de si los pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor además de los corticosteroides de base.

Utilizando la definición de remisión de la variable secundaria de BVAS=0 más prednisolona/prednisona ≤7,5 mg/día, los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab también alcanzaron un tiempo acumulado de remisión significativamente mayor ($p<0,001$) y una mayor proporción de pacientes se encontraban en remisión en las semanas 36 y 48 ($p<0,001$), en comparación con el placebo.

Tabla 8: Análisis de las variables coprimarias

	Número (%) de pacientes	
	Placebo N = 68	**Mepolizumab 300 mg N = 68**
Duración acumulada de remisión durante 52 semanas		
0	55 (81)	32 (47)
>0 a <12 semanas	8 (12)	8 (12)
12 a <24 semanas	3 (4)	9 (13)
24 a <36 semanas	0	10 (15)
≥36 semanas	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
IC del 95%	---	2,68; 13,03
Valor p	---	<0,001
Pacientes en remisión en las semanas 36 y 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
IC del 95%	---	3,61; 77,56
Valor p	---	<0,001

Un *odds ratio* >1 favorece a mepolizumab. Remisión: BVAS=0 y dosis OCS ≤ 4 mg/día.

Recaída

En comparación con el placebo, el tiempo hasta la primera recaída fue significativamente mayor en pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab (p<0,001). Adicionalmente, los pacientes que recibieron mepolizumab tuvieron una reducción del 50% de la tasa anualizada de recaídas en comparación con placebo: 1,14 vs 2,27, respectivamente.

Reducción de corticosteroides orales

Los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron una dosis diaria media de OCS significativamente menor durante las semanas 48-52 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Durante las semanas 48 a 52, el 59% y el 44% de los pacientes tratados con mepolizumab alcanzaron una media diaria de OCS ≤ 7,5 mg y ≤ 4 mg respectivamente, en comparación con el 33% y 7% del grupo placebo. El 18% de los pacientes en el grupo de mepolizumab fueron capaces de eliminar los OCS por completo, en comparación con el 3% del grupo placebo.

Cuestionario de control del asma – 6 (ACQ-6)

Los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron una mejora significativa en la media de la puntuación ACQ-6 durante las semanas 49-52 en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

El estudio 200622 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas que evaluó a 108 pacientes ≥12 años con SHE. Los pacientes recibieron 300 mg de mepolizumab o placebo administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas, mientras continuaban su tratamiento para el SHE. En el estudio 200622, el tratamiento para SHE incluía, entre otros, OCS, terapia inmunosupresora, citotóxica u otros tratamientos sintomáticos asociados con el SHE, como el omeprazol.

Los pacientes que ingresaron al estudio habían experimentado al menos 2 brotes de SHE en los últimos 12 meses y tenían un recuento de eosinófilos en sangre ≥1 000 cél/µl durante el cribado. Los pacientes que eran positivos para la quinasa FIP1L1-PDGFRα fueron excluidos del estudio.

La variable primaria del estudio 200622 era la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE durante el periodo de tratamiento de 32 semanas. Un brote de SHE se definió como el empeoramiento de los signos y síntomas clínicos del SHE que requiere incrementar los OCS o incrementar/añadir la terapia citotóxica o inmunosupresora para el SHE o recibir OCS activos enmascarados debido a un incremento de eosinófilos en sangre (en ≥ 2 ocasiones).
El análisis primario comparó pacientes que experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio en los grupos de tratamiento de mepolizumab y placebo. Durante el periodo de tratamiento de 32 semanas, un 50% menos de los pacientes tratados con 300 mg de mepolizumab experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio en comparación con el grupo placebo; 28% frente al 56%, respectivamente (OR 0,28, IC del 95%: 0,12; 0,64) (ver Tabla 9).
Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el primer brote de SHE, la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE desde la semana 20 hasta la Semana 32, la tasa de brotes de SHE y el cambio desde el inicio en la gravedad de la fatiga. Todas las variables secundarias fueron estadísticamente significativas y respaldaron la variable primaria (ver Figura 2 y Tabla 10).

Tabla 9: Resultados de la variable primaria/análisis en la población por intención de tratar (Estudio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	**Placebo** N = 54
Proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE		
Pacientes con ≥1 brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	15 (28)	30 (56)
Pacientes con ≥1 brote de SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Pacientes sin brotes de SHE que se retiraron del estudio (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (IC del 95%)	0,28 (0,12; 0,64)	
Valor p de CMH	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Tiempo hasta el primer brote

Los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab vieron un incremento significativo en el tiempo hasta el primer brote de SHE en comparación con el placebo. El riesgo hasta el primer brote de SHE durante el periodo de tratamiento fue un 66% menor en pacientes tratados con mepolizumab en comparación con el placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC 95 %: 0,18; 0,67; p=0,002).

Figura 2: Curva de Kaplan Meier para el tiempo hasta el primer brote de SHE

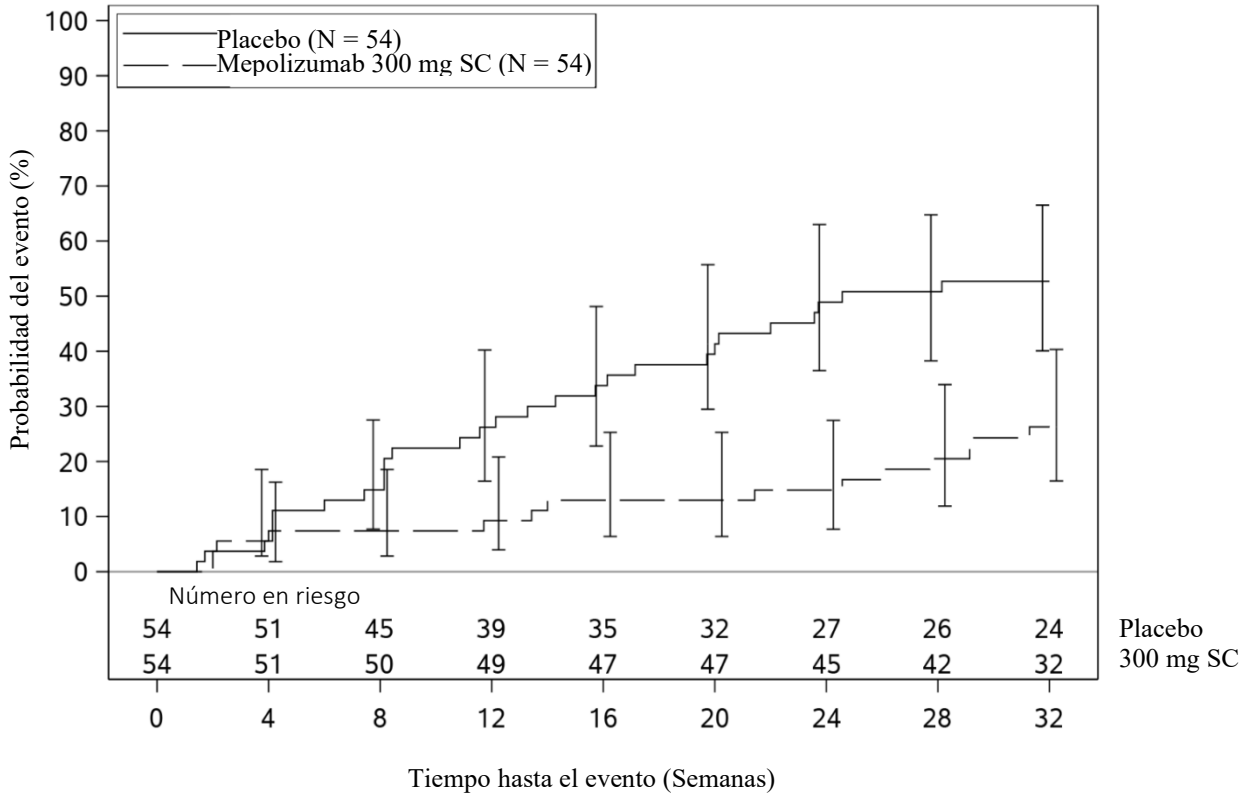


Tabla 10: Resultados de otras variables secundarias del estudio en la población por intención de tratar (Estudio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	**Placebo** N = 54
Brotes de SHE durante la semana 20 y hasta la semana 32 inclusive		
Pacientes con ≥ 1 brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC del 95%)	0,33 (0,13; 0,85)	
Valor p de CMH	0,02	
Tasa de brotes de SHE		
Tasa media estimada/año	0,50	1,46
Razón de tasas (IC del 95%) [a]	0,34 (0,19; 0,63)	
Valor p de la prueba de suma de rangos Wilcoxon	0,002	
Cambio desde el inicio en la gravedad de fatiga en base al punto 3 del Inventario Breve de Fatiga (IBF) (peor nivel de fatiga durante las últimas 24 horas) en la semana 32 [b]		
Cambio medio en el punto 3 del IBF	-0,66	0,32
Comparación del valor-p (mepolizumab vs. placebo) de la prueba de suma de rangos Wilcoxon	0,036	

[a] razón de tasas <1 favorece a mepolizumab.
[b] pacientes con datos incompletos incluidos con el peor valor observado. Escala del punto 3 del IBF: 0= sin fatiga a 10 = la peor imaginable.
CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés)

El estudio 205203 fue una extensión abierta de 20 semanas del estudio 200622. Se permitió que el tratamiento del SHE se ajustara según el tratamiento estándar local mientras se mantenía el tratamiento con 300 mg de mepolizumab iniciado en la semana 4. En este estudio el efecto del tratamiento con mepolizumab en la reducción de brotes de SHE notificados durante el estudio 200622 se mantuvo en los pacientes que continuaron su tratamiento con mepolizumab en el estudio 205203, en el que el 94% (47/50) de los pacientes no experimentó ningún brote.
De los 72 pacientes que necesitaron OCS durante las semanas 0 a la 4 en el OLE, el 28% de los pacientes alcanzó una reducción de la dosis media diaria de OCS de ≥50% durante las semanas 16 a la 20.

Población pediátrica

Asma eosinofílica refractaria grave

En el estudio MEA115588 y en el estudio 200862 doble ciego controlado con placebo, participaron 34 adolescentes (de 12 a 17 años). De estos 34 sujetos: 12 recibieron placebo, 9 recibieron 75 mg de mepolizumab por vía intravenosa, y 13 recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea. En un análisis combinado de estos estudios, se observó una reducción del 40% de las exacerbaciones clínicamente significativas en los adolescentes que recibieron tratamiento con mepolizumab comparado con placebo (razón de tasas 0,60; IC del 95%: 0,17; 2,10).

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

No hay datos clínicos disponibles en niños y adolescentes de 6 a 17 años.

SHE

Se reclutaron cuatro adolescentes (de 12 a 17 años) en el estudio 200622; un adolescente recibió 300 mg de mepolizumab, y 3 adolescentes recibieron placebo durante 32 semanas. El único adolescente tratado con mepolizumab en el estudio 200622 de 32 semanas no tuvo ningún brote de SHE. Los 4 adolescentes que completaron el estudio 200622 continuaron en el estudio de extensión abierto (205203) de 20 semanas en el que 1 de los 4 adolescentes experimentó un brote de SHE.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración subcutánea a pacientes con asma y RSCcPN, mepolizumab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis, en el rango de dosis entre 12,5 mg y 250 mg. La administración subcutánea de 300 mg de mepolizumab tuvo aproximadamente tres veces la exposición sistémica de 100 mg de mepolizumab. La farmacocinética de mepolizumab fue consistente en pacientes con asma, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE. Tras una única administración subcutánea de 100 mg en sujetos sanos, la exposición sistémica a mepolizumab fue similar entre ambas formulaciones.

Absorción

Tras la administración subcutánea a sujetos sanos o a pacientes con asma, mepolizumab se absorbió lentamente, con una mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en plasma (T_{max}) en un rango de entre 4 y 8 días.
Tras una única administración subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo de sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta de mepolizumab fue del 64%, 71% y 75%, respectivamente. En pacientes con asma, la biodisponibilidad absoluta de mepolizumab administrado por vía subcutánea en el brazo varió desde el 74 hasta el 80%. Tras la administración subcutánea repetida cada 4 semanas, la acumulación es aproximadamente el doble que en el estado estacionario.

Distribución

Tras la administración intravenosa de una sola dosis a pacientes con asma, el volumen medio de distribución de mepolizumab fue entre 55 y 85 ml/kg.

Biotransformación

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se degrada por enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente por el cuerpo y no se restringen sólo al tejido hepático.

Eliminación

Tras la administración intravenosa de una sola dosis a pacientes con asma, el rango del aclaramiento sistémico medio (CL) fue de 1,9 a 3,3 ml/día/kg, con una semivida terminal media de aproximadamente 20 días. Tras la administración subcutánea de mepolizumab, el rango de semivida terminal media ($t_{1/2}$) fue de entre 16 y 22 días. En el análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento sistémico de mepolizumab estimado fue de 3,1 ml/día/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Los datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad) a lo largo de los estudios clínicos son limitados (N = 90). Sin embargo, en el análisis farmacocinético

poblacional, no hubo indicios de un efecto debido a la edad en la farmacocinética de mepolizumab en el rango de edad de 12-82 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de mepolizumab. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina entre 50-80 ml/min. Los datos disponibles de pacientes con valores de aclaramiento de creatinina <50 ml/min son limitados.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales para investigar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de mepolizumab. Puesto que mepolizumab se degrada mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, y no restringidas al tejido hepático, es poco probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de mepolizumab.

Población pediátrica

Asma eosinofílica grave y SHE

Los datos farmacocinéticos disponibles en población pediátrica son limitados (59 pacientes con esofagitis eosinofílica, 55 pacientes con asma eosinofílica refractaria grave y 1 paciente con SHE). La farmacocinética de mepolizumab intravenoso se evaluó mediante el análisis farmacocinético poblacional en un estudio pediátrico llevado a cabo en pacientes de edades comprendidas entre los 2- 17 años de edad con esofagitis eosinofílica. La farmacocinética en población pediátrica fue ampliamente predecible de acuerdo a los datos en adultos, tras considerar el peso corporal. La farmacocinética de mepolizumab en pacientes adolescentes con asma eosinofílica refractaria grave o SHE se estudió en los estudios de fase 3, siendo consistente con la de los adultos (ver sección 4.2).

Se investigó la farmacocinética pediátrica en un estudio abierto, no controlado de 12 semanas de duración, después de la administración por vía subcutánea en pacientes de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria grave. Considerando el peso corporal y la biodisponibilidad, la farmacocinética pediátrica fue ampliamente consistente con la de adultos y adolescentes. La biodisponibilidad subcutánea absoluta parece completa en comparación con la observada en adultos y adolescentes del 76%. La exposición después de la administración subcutánea de 40 mg (peso <40 kg) o 100 mg (peso ≥ 40 kg) fue 1,32 y 1,97 veces la observada en adultos tratados con 100 mg.
La investigación del régimen de dosificación subcutánea de 40 mg cada 4 semanas en niños de 6 a 11 años con un rango amplio de peso de 15-70 kg mediante un modelo farmacocinético y de simulación predijo que la exposición a este régimen de dosificación se mantendría en una media dentro del 38% de los adultos tratados con 100 mg. Este régimen de dosificación se considera aceptable debido al amplio índice terapéutico de mepolizumab.

GEPA

La farmacocinética de mepolizumab en niños (6 a 17 años) con GEPA se predijo utilizando modelos y simulación basados en la farmacocinética de otras enfermedades eosinofílicas, y se espera que sea consistente con la observada en niños con asma eosinofílica grave. La posología recomendada en niños de 6 a 11 años con un rango amplio de peso de 15-70 kg predice que la exposición se mantendrá en promedio dentro del 26% de los adultos con 300 mg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Puesto que mepolizumab es un anticuerpo monoclonal, no se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad.

Toxicología y/o farmacología en animales

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o toxicidad a dosis repetidas en monos. La administración intravenosa y subcutánea en monos, se asoció a reducciones en el recuento de eosinófilos periféricos y pulmonares, sin hallazgos toxicológicos.

Se cree que los eosinófilos están asociados a respuestas del sistema inmune por infecciones parasitarias. Los estudios llevados a cabo en ratones tratados con anticuerpos anti-IL-5 o deficientes geneticamente en IL-5 o eosinófilos, no han mostrado disminución en la capacidad para eliminar infecciones parasitarias. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad y toxicidad general para la reproducción en ratones, realizado con un anticuerpo análogo inhibidor de IL-5 en ratones, no se observó alteración en la fertilidad. Este estudio no incluyó partos o evaluación funcional de las camadas.

Embarazo

Mepolizumab no tuvo efecto sobre el embarazo en monos o sobre el desarrollo embrionario/fetal y posnatal (incluida la función inmune) de sus crías. No se realizaron exámenes para determinar malformaciones internas o del esqueleto. Los datos obtenidos de monos cynomolgus demuestran que mepolizumab atraviesa la placenta.
Durante varios meses después del parto, las concentraciones de mepolizumab fueron entre 1,2-2,4 veces mayores en niños que en las madres, y no afectaron al sistema inmune de los niños.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado
Ácido cítrico monohidratado
Polisorbato 80 (E 433)
Edetato de disodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Si es necesario, la pluma y la(s) jeringa(s) precargada(s) se pueden retirar de la nevera y conservar en el embalaje exterior sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 30 ºC), protegidas de la luz. Se debe desechar el envase si se deja fuera de la nevera más de 7 días.

La pluma o la(s) jeringa(s) precargadas se deben administrar en las siguientes 8 horas tras la apertura del envase. Se debe desechar el envase si no se administra en las siguientes 8 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio tipo 1 con una aguja fija (acero inoxidable) en una pluma precargada

Tamaños de envases:
1 pluma precargada
Envase múltiple conteniendo 3 plumas precargadas (3 envases de 1 pluma precargada)
Envase múltiple conteniendo 9 plumas precargadas (9 envases de 1 pluma precargada)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio tipo 1 con una aguja fija (acero inoxidable) y un protector de aguja de seguridad pasiva.

Tamaños de envases:
1 jeringa precargada
Envase múltiple conteniendo 3 jeringas precargadas (3 envases de 1 jeringa precargada)
Envase múltiple conteniendo 9 jeringas precargadas (9 envases de 1 jeringa precargada)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 0,4 ml en una jeringa de vidrio tipo 1 de 1 ml con una aguja fija (acero inoxidable) y un protector de aguja de seguridad pasiva.

Tamaños de envases:
1 jeringa precargada
Envase múltiple conteniendo 3 jeringas precargadas (3 envases de 1 jeringa precargada)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, la solución debe ser inspeccionada visualmente. El líquido debe ser de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido-marrón pálido. No se debe usar si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas.
Después de retirar la pluma o jeringa(s) precargada(s) de la nevera, deje que la pluma o jeringa(s) alcance la temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de inyectar Nucala.

Al final del prospecto se proporcionan las instrucciones completas para la administración subcutánea de Nucala en una pluma o jeringa(s) precargada(s).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/15/1043/003 1 pluma precargada
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) plumas precargadas (envase múltiple)
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) plumas precargadas (envase múltiple)

Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/15/1043/005 1 jeringa precargada
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) jeringas precargadas (envase mútiple)
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) jeringas precargadas (envase múltiple)

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/15/1043/009 1 jeringa precargada
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) jeringas precargadas (envase múltiple)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02 diciembre 2015
Fecha de la última renovación: 10 agosto 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es).

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de mepolizumab. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 100 mg de mepolizumab.

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada dosis de 1 ml (tras reconstitución) contiene 0,74 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

Polvo blanco liofilizado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Asma eosinofílica grave

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años con asma eosinofílica refractaria grave (ver sección 5.1).

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

Nucala está indicado como tratamiento adicional con corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Nucala está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS), un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) (ver sección 5.1).

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) recurrente-remitente o refractaria.

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda que Nucala se prescriba por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma eosinofílica refractaria grave, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE.

Posología

Asma eosinofílica grave

Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Niños de 6 a 11 años de edad

La dosis recomendada de mepolizumab es de 40 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento se debe considerar por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de las exacerbaciones.

RSCcPN

Adultos

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. Se pueden considerar tratamientos alternativos en pacientes que no hayan mostrado respuesta tras 24 semanas de tratamiento para la RSCcPN. Algunos pacientes con una respuesta inicial parcial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado más allá de las 24 semanas.

EPOC

Adultos

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento se debe considerar por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de las exacerbaciones.

GEPA

Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

La dosis recomendada de mepolizumab es de 300 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

La posología de mepolizumab en niños y adolescentes de 6 a 17 años con GEPA se basó en datos de modelos y simulación (ver sección 5.2).

Niños de 6 a 11 años de edad que pesan ≥ 40 kg

La dosis recomendada de mepolizumab es de 200 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Niños de 6 a 11 años de edad que pesan < 40 kg

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento se debe considerar por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y la mejora del control de los síntomas.
También se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen manifestaciones potencialmente mortales de GEPA, ya que no se ha estudiado Nucala en esta población.

SHE

Adultos

La dosis recomendada de mepolizumab es de 300 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Nucala está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento se debe considerar por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de los síntomas.
También se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen manifestaciones potencialmente mortales de SHE, ya que no se ha estudiado Nucala en esta población.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Asma eosinofílica grave

Niños menores de 6 años de edad

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños menores de 6 años.
No hay datos disponibles.

Niños de 6 a 17 años de edad

La posología de mepolizumab en niños y adolescentes de 6 a 17 años con asma eosinofílica refractaria grave ha sido determinada mediante estudios limitados de eficacia, farmacocinética y farmacodinamia y apoyada por modelos y datos de simulación (ver las secciones 5.1 y 5.2).

RSCcPN en niños menores de 18 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

EPOC en niños menores de 18 años de edad

No existe un uso relevante de mepolizumab en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC.

GEPA en niños menores de 6 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños menores de 6 años.
No hay datos disponibles.

SHE en niños menores de 18 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños y adolescentes menores de 18 años.
Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Nucala debe ser administrado solamente mediante inyección subcutánea, y por un profesional sanitario. Puede inyectarse en la parte superior del brazo, en el muslo, o en el abdomen.
Para aquellas dosis que requieran más de una inyección, se recomienda que se administre cada inyección con al menos 5 cm de separación.

Antes de la administración se debe reconstituir el polvo, y utilizar la solución reconstituida inmediatamente. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.
Cada vial de mepolizumab se debe usar para un único paciente, y se debe desechar cualquier resto del vial.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Exacerbaciones de asma o EPOC

Mepolizumab no se debe utilizar para tratar exacerbaciones agudas de asma o EPOC.

Es posible que aparezcan síntomas adversos o exacerbaciones relacionados con el asma o EPOC durante el tratamiento. Se debe indicar a los pacientes que consulten con su médico en caso de que el asma o EPOC permanezca no controlada o empeore tras el inicio del tratamiento.

Corticosteroides

Tras el inicio del tratamiento con mepolizumab, no se recomienda la interrupción de forma repentina del tratamiento con corticosteroides. La reducción en las dosis de corticosteroides, si es necesaria, debe ser gradual y supervisada por un médico.

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración

Se han producido reacciones sistémicas agudas y retardadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (p. ej. anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), tras la administración de mepolizumab. Generalmente, estas reacciones aparecen a las pocas horas de la administración, pero en algunos casos, pueden tener un inicio tardío(es decir, normalmente al cabo de algunos días). Estas reacciones pueden aparecer por primera vez tras un periodo de tratamiento prolongado (ver sección 4.8). En el caso de una reacción de hipersensibilidad, se debe iniciar el tratamiento adecuado según lo indicado clínicamente.

Infecciones parasitarias

Los eosinófilos pueden estar implicados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones causadas por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos se deben tratar antes de iniciar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con mepolizumab, y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento.

Pacientes con EPOC con recuento de eosinófilos en sangre bajo

Los datos no respaldan el uso de Nucala en pacientes con EPOC con recuento de eosinófilos en sangre <150 cél/µl y sin evidencia de recuento de eosinófilos en sangre ≥300 cél/µl en los 12 meses previos.

GEPA con compromiso orgánico o potencialmente mortal

No se ha estudiado Nucala en pacientes con manifestaciones de GEPA que pueden comprometer los órganos o ser potencialmente mortales (ver sección 4.2).

SHE potencialmente mortal

No se ha estudiado Nucala en pacientes con manifestaciones potencialmente mortales de SHE (ver sección 4.2).

Excipientes

Este medicamento contiene polisorbato 80 (ver sección 2). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de eflujo y los mecanismos de unión a proteínas, no están involucrados en el aclaramiento de mepolizumab. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias (p. ej. IL-6), a través de la interacción con sus receptores específicos en los hepatocitos, han demostrado suprimir la formación de enzimas del CYP450 y transportadores de fármacos. Sin embargo, el aumento de marcadores proinflamatorios sistémicos en el asma eosinofílica refractaria grave es mínimo y no hay evidencia de expresión del receptor alfa IL-5 en los hepatocitos. El potencial de interacciones farmacológicas con mepolizumab se considera bajo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de mepolizumab en mujeres embarazadas son limitados (datos en menos de 300 embarazos).
Mepolizumab, atraviesa la barrera placentaria en monos. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible daño en el feto humano.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Nucala durante el embarazo. La administración de Nucala a mujeres embarazadas sólo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

No se dispone de datos relativos a la excreción de mepolizumab en la leche materna. Sin embargo, mepolizumab se excretó en la leche de monos cynomolgus a concentraciones menores del 0,5% de las detectadas en plasma.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Nucala, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos a la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han mostrado efectos adversos propios del tratamiento con anti-IL5 sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nucala sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Asma eosinofílica grave

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes adultos y adolescentes con asma eosinofílica refractaria grave, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (20%), las reacciones en el lugar de la inyección (8%), y el dolor de espalda (6%).

RSCcPN

En un estudio controlado con placebo realizado en pacientes con RSCcPN, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (18%) y dolor de espalda (7%).

EPOC

En tres estudios controlados con placebo realizados en pacientes con EPOC, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (10%), el dolor de espalda (7%) y artralgia (5%).

GEPA

En un estudio controlado con placebo realizado en pacientes con GEPA, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (32%), las reacciones en el lugar de la inyección (15%) y el dolor de espalda (13%). El 4 % de los pacientes con GEPA notificaron reacciones alérgicas/de hipersensibilidad.

SHE

En un estudio controlado con placebo realizado en pacientes con SHE, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (13%), las infecciones del tracto urinario (9%), las reacciones en el lugar de inyección y pirexia (con 7% cada una).

Tabla de reacciones adversas

La tabla a continuación muestra las reacciones adversas procedentes de los estudios controlados con placebo en pacientes con asma eosinofílica grave que recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea (SC) (n = 263); de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas en pacientes con RSCcPN que recibieron 100 mg de mepolizumab SC (n = 206); de tres estudios doble ciego, controlados con placebo de 52 a 104 semanas en pacientes con EPOC que recibieron 100 mg de mepolizumab SC (n = 1 043); de pacientes con GEPA que recibieron 300 mg de mepolizumab SC (n = 68); de un estudio doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas realizado en pacientes con SHE que recibieron 300 mg de mepolizumab SC (n = 54); y de notificaciones espontáneas poscomercialización. También se dispone de datos de seguridad de estudios de extensión abiertos en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n= 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años). El perfil de seguridad de mepolizumab en pacientes con SHE (n= 102) incluidos en el estudio de extensión abierto de 20 semanas fue similar al perfil de seguridad de los pacientes en el estudio pivotal controlado con placebo.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto urinario Faringitis Herpes zóster**	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad (reacción alérgica sistémica)* Anafilaxia**	Frecuentes Rara
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eczema	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Artralgia**	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la administración (sistémicas no alérgicas)*** Reacciones locales en el lugar de la inyección Pirexia	Frecuentes

* Se han notificado reacciones sistémicas incluyendo hipersensibilidad con una incidencia total comparable a la del placebo en estudios de asma eosinofílica grave y EPOC. Para ver ejemplos de las manifestaciones asociadas notificadas y una descripción del tiempo de inicio, ver sección 4.4.
** De notificaciones espontáneas poscomercialización: Herpes zóster fue notificado como poco frecuente en estudios de asma grave.
*** Las manifestaciones más frecuentes asociadas a notificaciones de reacciones sistémicas no alérgicas relacionadas con el lugar de la administración, en pacientes en estudios de asma eosinofílica grave y EPOC, fueron erupción, rubefacción, mialgia y fatiga; estas manifestaciones se notificaron con poca frecuencia y en <1% de los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, en RSCcPN

En el estudio controlado con placebo de 52 semanas, se notificaron reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad tipo I) en 2 pacientes (<1%) del grupo que recibió 100 mg de mepolizumab y en ninguno de los pacientes del grupo placebo. Ningún paciente en el grupo que recibió 100 mg de mepolizumab y 1 paciente (<1%) del grupo placebo notificaron otras reacciones sistémicas.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, en EPOC

En el estudio controlado con placebo de 52 a 104 semanas, se notificaron reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad tipo I) en 1 paciente (<1%) en el grupo que recibió 100 mg de mepolizumab y en ninguno de los pacientes en el grupo placebo. Se notificaron otras reacciones sistémicas en 4 pacientes (<1%) en el grupo que recibió 100 mg de mepolizumab, y en 4 pacientes (<1%) en el grupo placebo.
En los dos estudios controlados con placebo de 52 semanas, se notificaron reacciones alérgicas sistémicas/reacciones de hipersensibilidad en 4 pacientes (<1%) en los grupos que recibieron 100 mg de mepolizumab y en 3 pacientes (<1%) en los grupos placebo. Se notificaron reacciones sistémicas no alérgicas en 7 pacientes (1%) en los grupos que recibieron 100 mg de mepolizumab y en 10 pacientes (2%) en los grupos placebo.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, en GEPA

En el estudio controlado con placebo de 52 semanas el porcentaje de pacientes que experimentó una reacción sistémica (alérgica y no alérgica) fue el 6% de los pacientes en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab y el 1% en el grupo placebo. Las reacciones sistémicas alérgicas/de hipersensibilidad fueron notificadas por el 4% de los pacientes en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab y en el 1% de los pacientes en el grupo placebo. Las reacciones sistémicas (angioedema) no alérgicas fueron notificadas por 1 paciente (1%) en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab y en ninguno de los pacientes en el grupo placebo.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, en SHE

En el estudio controlado con placebo de 32 semanas, 1 paciente (2%) notificó una reacción sistémica (otra) en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab (reacción cutánea multifocal) y ningún paciente en el grupo placebo.

Reacciones locales en el lugar de la inyección

Asma eosinofílica grave

En estudios controlados con placebo, la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección con 100 mg de mepolizumab administrado por vía subcutánea y placebo fue del 8% y el 3% respectivamente. Estos eventos fueron todos no-graves, de intensidad de leve a moderada y la mayoría se resolvieron en pocos días. Las reacciones locales en el lugar de la inyección aparecieron principalmente al inicio del tratamiento y dentro de las primeras 3 inyecciones, con un número menor de notificaciones en las inyecciones posteriores. Las manifestaciones notificadas con mayor frecuencia dentro de estos eventos fueron dolor, eritema, hinchazón, picazón y sensación de ardor.

RSCcPN

En el estudio controlado con placebo, las reacciones locales en el lugar de la inyección (p. ej. eritema, prurito) aparecieron en el 2% de los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab en comparación con <1% de los pacientes que recibieron placebo.

EPOC

En los estudios controlados con placebo, las reacciones locales en el lugar de la inyección aparecieron en el 2% de los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. Las manifestaciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor, hinchazón, picazón y eritema.

GEPA

En el estudio controlado con placebo, las reacciones locales en el lugar de la inyección (p. ej. dolor, eritema, hinchazón) aparecieron en una tasa del 15% de los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab en comparación con el 13% de los pacientes que recibieron placebo.

SHE

En el estudio controlado con placebo, las reacciones locales en el lugar de la inyección (p.ej. ardor, picazón) aparecieron en una tasa del 7% de los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo.

Población pediátrica

Asma eosinofílica grave

Treinta y siete adolescentes (de 12 a 17 años) participaron en cuatro estudios controlados con placebo de 24 a 52 semanas de duración (25 tratados con mepolizumab por vía intravenosa o subcutánea). Treinta y seis pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) recibieron mepolizumab por vía subcutánea en un estudio abierto durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos pacientes, recibieron mepolizumab durante un periodo adicional de 52 semanas. El perfil de seguridad fue similar al observado en adultos. No se identificaron reacciones adversas adicionales. Además, la seguridad a largo plazo de mepolizumab se evaluó en 9 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años) y en 15 pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) que participaron en un estudio de extensión abierto (201956). En este estudio, los pacientes recibieron mepolizumab por vía subcutánea durante una media de 21,5 meses. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

SHE

Cuatro adolescentes de 12 a 17 años fueron incluidos en el estudio controlado con placebo 200622, uno de los adolescentes recibió 300 mg de mepolizumab y 3 adolescentes recibieron placebo durante 32 semanas. Los 4 adolescentes continuaron en el estudio de extensión abierto de 20 semanas 205203 (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad eosinofílica, se administraron dosis únicas de hasta 1 500 mg por vía intravenosa sin evidencias de toxicidad relacionada con la dosis.

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis de mepolizumab. Si se produce una sobredosis, se recomienda tratar al paciente con medidas complementarias y realizar una monitorización adecuada según sea necesario.

El manejo adicional se debe realizar de acuerdo con lo indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, cuando estén disponibles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios para uso sistémico, código ATC: R03DX09.

Mecanismo de acción

Mepolizumab es un antagonista de la IL-5 (IgG1 kappa) que se une a la IL-5, inhibiendo su bioactividad con potencia nanomolar, mediante el bloqueo de su unión con el complejo IL-5R alpha en la superficie celular. La IL-5 es la citocina principalmente responsable del crecimiento y la diferenciación, del reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. En pacientes cuya enfermedad está mediada por la inflamación tipo 2, la IL-5 es un componente importante de los procesos que favorecen la patogenia del asma, RSCcPN, EPOC, GEPA y SHE. Otros tipos de células estructurales e inflamatorias también expresan la IL-5R alfa, como por ejemplo, células epiteliales, mastocitos, células plasmáticas, basófilos, células ILC-2, células T, células musculares lisas, neutrófilos y fibroblastos. En asma grave y RSCcPN, la inhibición de IL-5 se ha asociado con una mejora en aspectos de la remodelación de las vías respiratorias. Sin embargo, el mecanismo de acción en estas células y en las diferentes enfermedades no se ha establecido de forma definitiva.

Efectos farmacodinámicos

Asma eosinofílica grave

Tras la administración subcutánea de una dosis de 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas a pacientes (adultos/adolescentes) con asma eosinofílica refractaria grave, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de media geométrica de 290 cél/µL al inicio del tratamiento a 40 cél/µL en la semana 32 (N = 182), lo que supuso una reducción del 84% en comparación con placebo.
Esta magnitud en la reducción del recuento de eosinófilos en sangre se mantuvo en los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n = 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años) en estudios de extensión abiertos.
Tras la administración subcutánea de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas a niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria grave, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo una media geométrica desde inicio del tratamiento hasta la semana 52 de 306 (n = 16) a 48 (n = 15) en los pacientes que recibieron 40 mg (peso < 40 kg) y de 331 a 44 cél/µL (n = 10) en los pacientes que recibieron 100 mg (peso ≥ 40 kg), lo que supuso una reducción desde el inicio del tratamiento del 85% y 87%, respectivamente.
En adultos, adolescentes y niños, esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas de tratamiento.

RSCcPN

Tras la administración subcutánea de una dosis de 100 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas a pacientes con RSCcPN, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica al inicio del tratamiento de 390 cél/µl (n 206) a 60 cél/µl (n = 126) en la semana 52, lo que supuso una reducción del 83% en comparación con el placebo. Esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas del tratamiento y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas.

EPOC

Tras la administración subcutánea de una dosis de 100 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas (y hasta 104 semanas) a pacientes con EPOC, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica al inicio del tratamiento de 480 cél/µl (n = 403) a 60 cél/µl en la semana 52 (n = 257) y en la semana 104 (n = 61), lo que supuso una reducción de la media geométrica

del 79% en la semana 52 y del 80% en la semana 104 en comparación con placebo. Esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas de tratamiento.

GEPA

Tras la administración subcutánea de una dosis de 300 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas a pacientes con GEPA, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica al inicio del tratamiento de 177 (n = 68) a 38 cél/µl (n = 64) en la semana 52. Hubo una reducción de la media geométrica del 83% en comparación con el placebo y esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas del tratamiento.

SHE

Tras la administración subcutánea de una dosis de 300 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 32 semanas a pacientes con SHE (adultos/adolescentes), se observó una reducción de los eosinófilos en sangre dentro de las dos semanas de tratamiento. En la semana 32, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica inicial de 1 460 (n = 54) a 70 cél/ µl (n = 48) y se observó una reducción de la media geométrica del 92% en comparación con el placebo. Esta magnitud de reducción se mantuvo durante 20 semanas adicionales en pacientes que continuaron con el tratamiento de mepolizumab en el estudio de extensión abierto.

Inmunogenicidad

Asma eosinofílica grave, RSCcPN, EPOC, GEPA y SHE

Durante el tratamiento, y en consonancia con las propiedades potencialmente inmunogénicas de proteínas y péptidos terapéuticos, los pacientes podrían desarrollar anticuerpos frente a mepolizumab. En los ensayos controlados con placebo, en 15/260 (6%) de los adultos y adolescentes con asma eosinofílica refractaria grave tratados con dosis de 100 mg, en 6/196 (3%) de los adultos con RSCcPN tratados con dosis de 100 mg, en 9/381 (2%) de los adultos con EPOC tratados con dosis de 100 mg, en 1/68 (<2%) de los adultos con GEPA tratados con dosis de 300 mg y en 1/53 (2%) de los adultos y adolescentes con SHE tratados con dosis de 300 mg de mepolizumab por vía subcutánea, se han detectado anticuerpos antimepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab.
El perfil de inmunogenicidad de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n = 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años) o en pacientes con SHE (n = 102) tratados durante 20 semanas en estudios de extensión abiertos fue similar al observado en los estudios controlados con placebo. Los datos de inmunogenicidad se recogieron de pacientes con RSCcPN durante 68 semanas (n = 68), de pacientes con EPOC durante 104 semanas (n = 127) y de pacientes con GEPA durante 60 semanas (n = 65).
Tras la administración a niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria grave de 40 mg (peso < 40 kg) o 100 mg (peso ≥ 40 kg) por vía subcutánea, en 2/35 (6%) se han detectado anticuerpos antimepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab durante la fase inicial corta del estudio. Ningún niño tuvo anticuerpos antimepolizumab detectables durante la fase a largo plazo del estudio.
En un paciente adulto con asma eosinofílica refractaria grave y en ninguno de los pacientes con RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE se detectaron anticuerpos neutralizantes. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos antimepolizumab no afectaron de forma discernible a la farmacocinética y farmacodinámica de mepolizumab, y no hubo evidencia de correlación entre los títulos de los anticuerpos y el cambio en el nivel de eosinófilos en sangre.

Eficacia clínica

Asma eosinofílica grave

La eficacia de mepolizumab se evaluó en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, de grupos paralelos, de duración entre 24-52 semanas, con un grupo específico de pacientes a partir de 12 años de edad, que recibieron tratamiento para asma eosinofílica refractaria grave. Estos pacientes, o bien continuaban no controlados (por lo menos dos exacerbaciones graves en los 12 meses anteriores) con su tratamiento estándar actual, incluyendo al menos dosis altas de corticosteroides inhalados (ICS) en combinación con un tratamiento(s) de mantenimiento adicional, o eran dependientes de corticosteroides sistémicos. Los tratamientos de mantenimiento adicionales incluían agonistas beta$_2$-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), modificadores de leucotrienos, antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), teofilina y corticosteroides orales (OCS).

En los dos estudios de exacerbaciones MEA112997 y MEA115588, se reclutaron un total de 1 192 pacientes, el 60% mujeres, con una media de edad de 49 años (rango 12-82 años). La proporción de pacientes en mantenimiento con OCS fue de un 31% y un 24%, respectivamente. Se requería que los pacientes tuviesen antecedentes de dos o más exacerbaciones graves de asma que requisiesen tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos en los últimos 12 meses y una función pulmonar reducida al inicio del tratamiento (FEV_1<80% en adultos y <90% en adolescentes, prebroncodilatación). La media del número de exacerbaciones en el año anterior fue de 3,6 y la media del valor previsto de FEV_1 prebroncodilatador fue del 60%. Durante los estudios, los pacientes continuaron recibiendo su medicación para el asma.

Para el estudio de reducción de corticosteroides orales MEA115575, se reclutaron un total de 135 pacientes (el 55% eran mujeres con una media de edad de 50 años) que estaban siendo tratados diariamente con OCS (5-35 mg al día), y dosis altas de ICS en combinación con un medicamento de mantenimiento adicional.

Estudio de eficacia de rango de dosis MEA112997 (DREAM)

En el estudio MEA112997, un estudio multicéntico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 52 semanas de duración, en el que participaron 616 pacientes con asma eosinofílica refractaria grave, mepolizumab administrado en dosis de 75 mg, 250 mg o 750 mg por vía intravenosa redujo significativamente la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes de asma (definidas como un empeoramiento del asma que requiere el uso de costicosteroides orales/sistémicos y/o hospitalización y/o visita a urgencias) en comparación con placebo (ver Tabla 1).

Tabla 1: Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en población por intención de tratar en la semana 52

	Mepolizumab intravenoso			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Tasa exacerbación/año	1,24	1,46	1,15	2,40
Porcentaje de reducción	48%	39%	52%	
Razón de tasas (mepolizumab/placebo) (IC del 95%)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
Valor p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Estudio de reducción de exacerbaciones MEA115588 (MENSA)

MEA115588 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de mepolizumab como tratamiento adicional en 576 pacientes con asma eosinofílica refractaria grave, definida como aquella que presenta un recuento

de eosinófilos en sangre periférica mayor o igual a 150 cél/µl al inicio del tratamiento o mayor o igual a 300 cél/µl en los últimos 12 meses.

Los pacientes recibieron 100 mg de mepolizumab administrado por vía subcutánea, 75 mg de mepolizumab por vía intravenosa o placebo una vez cada 4 semanas durante 32 semanas. La variable primaria fue la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes de asma, y en ambos grupos de tratamiento con mepolizumab, se produjo una reducción de la frecuencia de exacerbaciones estadísticamente significativa (p<0,001) en comparación con placebo. La Tabla 2 incluye los resultados de las variables primaria y secundarias en pacientes tratados con mepolizumab por vía subcutánea o placebo.

Tabla 2: Resultados de las variables primaria y secundarias en la semana 32 en la población por intención de tratar (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N = 194	Placebo N = 191
Variable primaria		
Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes		
Tasa de exacerbación por año	0,83	1,74
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC del 95%)	53% 0,47 (0,35; 0,64)	-
Valor p	<0,001	
Variables secundarias		
Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización/visita a urgencias		
Tasa de exacerbación por año	0,08	0,20
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC del 95%)	61% 0,39 (0,18; 0,83)	–
Valor p	0,015	
Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización		
Tasa de exacerbación por año	0,03	0,10
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC del 95%)	69% 0,31 (0,11; 0,91)	–
Valor p	0,034	
FEV_1 (ml) prebroncodilatador en la semana 32		
Situación basal (DE)	1 730 (659)	1 860 (631)
Media del cambio respecto a la situación basal (EE)	183 (31)	86 (31)
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	98	
IC del 95%	(11; 184)	
Valor p	0,028	
Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) en la semana 32		
Situación basal (DE)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Media del cambio respecto a la situación basal (EE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	

	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N = 194	Placebo N = 191
IC del 95%	(-10,2; -3,8)	
Valor p	<0,001	

Reducción de la tasa de exacerbaciones por recuento de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento

La Tabla 3 muestra los resultados de un análisis combinado de los dos estudios de exacerbaciones (MEA112997 y MEA115588) por recuento de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento. En el grupo de placebo, la tasa de exacerbaciones se incrementó en función de los incrementos de eosinófilos en sangre en la situación basal. La tasa de reducción con mepolizumab fue mayor en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre más altos.

Tabla 3: Análisis combinado de la tasa de exacerbaciones clínicamente relevantes por recuento de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N = 538	Placebo N = 346
MEA112997+MEA115588		
<150 cél/µl		
n	123	66
Tasa de exacerbación por año	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Razón de tasas (IC del 95%)	0,67 (0,46;0,98)	---
150 a <300 cél/µl		
n	139	86
Tasa de exacerbación por año	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Razón de tasas (IC del 95%)	0,72 (0,47;1,10)	---
300 a <500 cél/µl		
n	109	76
Tasa de exacerbación por año	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Razón de tasas (IC del 95%)	0,62 (0,41;0,93)	---
≥500 cél/µl		
n	162	116
Tasa de exacerbación por año	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Razón de tasas (IC del 95%)	0,27 (0,19;0,37)	---

Estudio de reducción de corticoides orales MEA115575 (SIRIUS)

El estudio MEA115575 evaluó el efecto de 100 mg de mepolizumab administrado por vía subcutánea en la reducción del tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales (OCS), manteniendo el control del asma en sujetos con asma eosinofílica refractaria grave. Los pacientes tenían un recuento de eosinófilos en sangre ≥150 cél/µl al inicio del estudio o un recuento de eosinófilos en sangre ≥300 cél/µl en los 12 meses anteriores a la visita basal. Durante el periodo de tratamiento, se administró a los pacientes mepolizumab o placebo una vez cada 4 semanas. Durante el estudio, los pacientes continuaron utilizando su tratamiento actual para el asma, con la excepción de la dosis de OCS, que se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de dosis de OCS (semanas 4-20), siempre que se mantuviese el control del asma.

En el estudio se reclutaron 135 pacientes. La media de edad fue de 50 años, el 55% eran mujeres, y el 48% había recibido tratamiento con esteroides orales durante al menos 5 años. La dosis media equivalente de prednisona al inicio del tratamiento fue de aproximadamente 13 mg al día.

La variable primaria fue el porcentaje de reducción en la dosis diaria de OCS (semanas 20-24), manteniendo el control del asma mediante la reducción de dosis por categorías definidas (ver Tabla 4). Las categorías predefinidas incluían rangos de porcentajes de reducción del 90-100%, hasta la no reducción de dosis de prednisona desde el final de la fase de optimización. La comparación entre mepolizumab y placebo fue estadísticamente significativa (p = 0,008).

Tabla 4: Resultados de las variables primaria y secundarias en el estudio MEA115575

	Población por Intención de Tratar (ITT)	
	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N = 69	Placebo N = 66
Variable primaria		
Porcentaje de reducción de OCS desde el inicio (semanas 20-24)		
90% - 100% 75% - <90% 50% - <75% >0% - <50% Sin reducción de OCS/falta de control del asma/ retirada del tratamiento	16 (23%) 12 (17%) 9 (13%) 7 (10%) 25 (36%)	7 (11%) 5 (8%) 10 (15%) 7 (11%) 37 (56%)
Odds ratio (IC del 95%)	2,39 (1,25; 4,56)	
Valor p	0,008	
Variables secundarias (semanas 20-24)		
Reducción en la dosis diaria de OCS hasta 0 mg/día	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (IC del 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
Valor p	0,414	
Reducción en la dosis diaria de OCS hasta ≤5 mg/día	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC del 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
Valor p	0,025	
Mediana % de reducción en la dosis diaria de OCS desde el inicio (IC del 95%)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Diferencia de la mediana (IC del 95%)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
Valor p	0,007	

Estudios de extensión abiertos en asma eosinofílica refractaria grave MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) y 201312 (COSMEX)

El perfil de eficacia a largo plazo de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n = 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años) en los estudios de extensión abiertos MEA115666, MEA115661 y 201312 fue en general consistente con el de los 3 estudios controlados con placebo.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

El estudio 205687 (SYNAPSE) fue un estudio de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó 407 pacientes a partir de los 18 años con RSCcPN.
Los pacientes incluidos en el estudio debían tener una puntuación de síntomas de obstrucción nasal en una escala visual analógica (EVA) >5, de un máximo de 10 puntos, una puntuación de síntomas global en una EVA >7, de un máximo de 10 puntos, y una puntuación endoscópica bilateral de pólipos nasales (PN) ≥5, de un máximo de 8 puntos (con una puntuación mínima de 2 en cada cavidad nasal). Además, los pacientes debían tener un historial clínico de al menos una cirugía previa de pólipos nasales en los últimos 10 años.

Las características basales clave incluyeron una puntuación total endoscópica de PN media de 5,5 (DE: 1,29), puntuación de obstrucción nasal (EVA) media de 9,0 (DE: 0,83), puntuación de síntomas global (EVA) media de 9,1 (DE: 0,74), puntuación de pérdida de olfato (EVA) media de 9,7 (DE: 0,72) y puntuación total del cuestionario de resultados nasosinusales (SNOT-22) media de 64,1 (DE: 18,32). La media geométrica del recuento de eosinófilos fue de 390 cél/µl (IC del 95%: 360; 420). Adicionalmente, el 27% de los pacientes tenía una enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA) y el 48% de los pacientes había recibido al menos 1 ciclo de OCS para la RSCcPN en los últimos 12 meses.

Los pacientes recibieron una dosis de 100 mg de mepolizumab o placebo, administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas además del tratamiento de mantenimiento con corticosteroides intranasales.

Las variables coprimarias fueron el cambio desde la situación basal hasta la semana 52 de la puntuación total endoscópica de PN y el cambio desde la situación basal en la puntuación media de obstrucción nasal (EVA) durante las semanas 49-52. La variable secundaria principal fue el tiempo hasta la primera cirugía de PN hasta la semana 52 (la cirugía se definió como cualquier procedimiento que resultara en la incisión o extirpación de tejido a través de instrumentos [p. ej. polipectomía] en la cavidad nasal). Los pacientes que recibieron mepolizumab tuvieron mejoras (disminuciones) significativamente superiores en la puntuación total endoscópica de PN en la semana 52 y en la puntuación de obstrucción nasal (EVA) durante las semanas 49-52 en comparación con placebo, y todas las variables secundarias fueron estadísticamente significativas a favor de mepolizumab (ver Tabla 5 y Figura 1).

Tabla 5: Resumen de los resultados de las variables primaria y secundarias (en población por intención de tratar)

	Placebo (N = 201)	**Mepolizumab 100 mg SC (N = 206)**
Variables coprimarias		
Puntuación total endoscópica en la semana 52 [a]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	0,0	-1,0
Valor p [b]		<0,001
Diferencia de las medianas (IC del 95%) [c]		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥1-punto de mejora, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-puntos de mejora, n (%)	26 (13)	74 (36)
Puntuación de obstrucción nasal (EVA) (semanas 49 a 52) [a]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-0,82	-4,41
Valor p [b]		<0,001
Diferencia de las medianas (IC del 95%) [c]		-3,14 (-4,09; -2,18)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg SC (N = 206)
>1-punto de mejora, n (%) ≥3-puntos de mejora, n (%)	100 (50) 73 (36)	146 (71) 124 (60)
Variable secundaria principal		
Tiempo hasta la primera cirugía de pólipos nasales		
Participantes con cirugía Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (IC del 95%) [e] Valor p [e]	46 (23)	18 (9) 0,43 (0,25; 0,76) 0,003
Otras variables secundarias		
Puntuación de síntomas global (EVA) (semanas 49-52) [a]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.) Variación de la mediana comparado con la situación basal Valor p [b] Diferencia de las medianas (IC del 95%) [c] ≥2,5-puntos de mejora (%) [f]	9,20 (7,21; 10,00) -0,90 40	9,12 (7,17; 10,00) -4,48 <0,001 -3,18 (-4,10; -2,26) 64
Puntuación total SNOT-22 en la semana 52 [a, g]		
n Mediana de la puntuación basal (mín., máx.) Variación de la mediana comparado con la situación basal Valor p [b] Diferencia de las medianas (IC del 95%) [c] ≥28-puntos de mejora (%)[f]	198 64,0 (19; 110) -14,0 32	205 64,0 (17; 105) -30,0 <0,001 -16,49 (-23,57; -9,42) 54
Pacientes que necesitaron corticosteroides sistémicos para los pólipos nasales hasta la semana 52		
Número de pacientes con ⩾1 ciclo Odds Ratio con respecto al placebo (IC del 95%) [h] Valor p [h]	74 (37)	52 (25) 0,58 (0,36; 0,92) 0,020
Puntuación compuesta de síntomas (EVA) – síntomas nasales (semanas 49-52) [a, i]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.) Variación de la mediana comparado con la situación basal Valor p [b] Diferencia de las medianas (IC del 95%) [c] ⩾2-puntos de mejora (%) [f]	9,18 (6,03; 10,00) -0,89 40	9,11 (4,91; 10,00) -3,96 <0,001 -2,68 (-3,44; -1,91) 66
Puntuación de pérdida de olfato (EVA) (semanas 49-52) [a]		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.) Variación de la mediana comparado con la situación basal Valor p [b] Diferencia de las medianas (IC del 95%) [c] ≥3-puntos de mejora (%) [f]	9,97 (6,69; 10,00) 0,00 19	9,97 (0,94; 10,00) -0,53 <0,001 -0,37 (-0,65; -0,08) 36

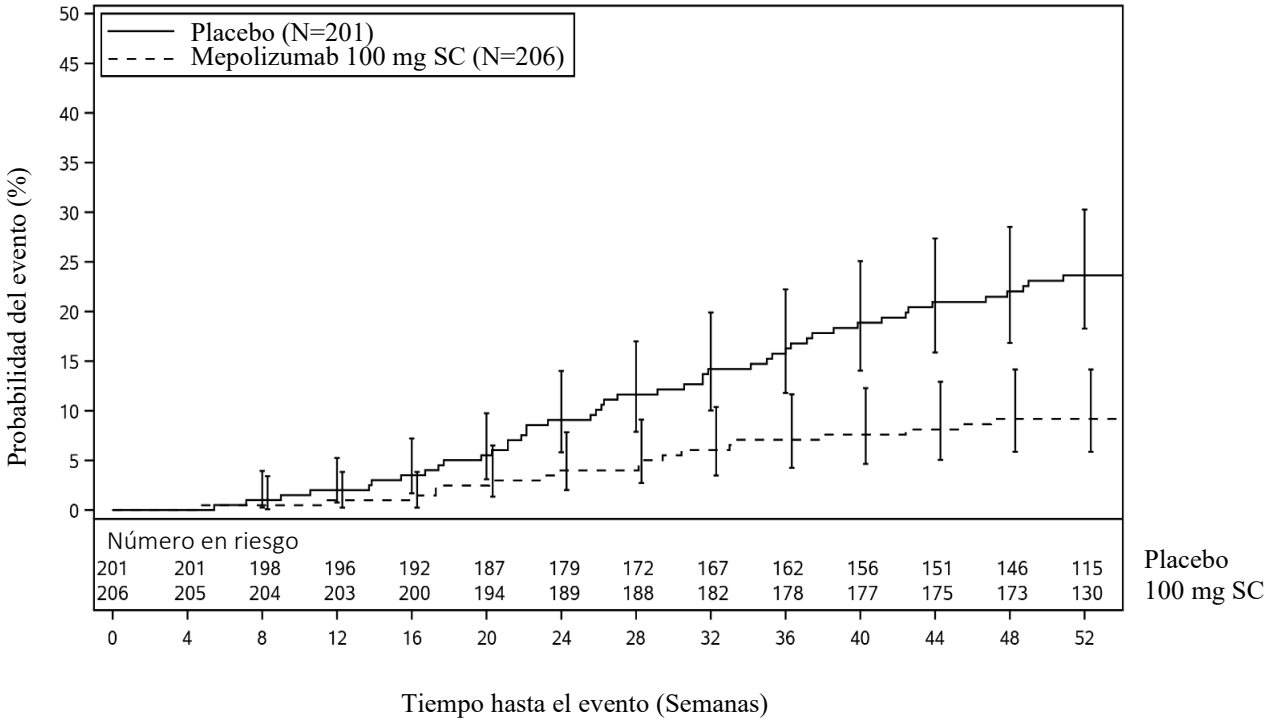
[a] Los pacientes con cirugía nasal/sinuplastia previa a la visita fueron asignados la peor puntuación observada previa a la cirugía nasal/sinuplastia. Aquellos que se retiraron del estudio sin una cirugía nasal/sinuplastia fueron asignados la peor puntuación observada previa a retirarse del estudio.
[b] Basado en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.
[c] Regresión cuantílica con covariables de grupo de tratamiento, región geográfica, puntuación basal y log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre.
[d] Se ha identificado una mejora de tres puntos en la puntuación de obstrucción nasal (EVA) como un cambio clínicamente relevante en un paciente para esta evaluación.

[e] Estimado a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con covariables de grupo de tratamiento, región geográfica, puntuación total endoscópica basal (lectura centralizada), obstrucción nasal basal (EVA), log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre y número de cirugías previas (1, 2, >2 como ordinal).
[f] Se ha identificado el umbral de mejora como un cambio clínicamente relevante en un paciente para esta evaluación.
[g] Se ha observado una mejora en cada uno de los 6 dominios de síntomas e impacto asociados con RSCcPN.
[h] Análisis usando un modelo de regresión logística con covariables del grupo de tratamiento, región geográfica, número de ciclos de OCS para PN en los últimos 12 meses (0, 1, >1 como ordinal), puntuación total endoscópica basal de pólipos nasales (lectura centralizada), puntuación basal de obstrucción nasal (EVA) y log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre.
[i] Puntuación compuesta de síntomas (EVA) de obstrucción nasal, rinorrea anterior y posterior y pérdida de olfato.

Tiempo hasta la primera cirugía de PN

Durante el periodo de 52 semanas de tratamiento, los pacientes en el grupo de mepolizumab tuvieron una probabilidad menor de someterse a una cirugía de PN comparado con los pacientes del grupo placebo. El riesgo de cirugía durante el periodo de tratamiento fue significativamente menor en un 57% para los pacientes tratados con mepolizumab en comparación con el placebo (Hazard Ratio: 0,43; IC del 95%: 0,25; 0,76; p = 0,003).

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de tiempo hasta la primera cirugía de PN



Un análisis post hoc de la proporción de pacientes con cirugía mostró una reducción del 61% en las probabilidades de cirugía frente al placebo (OR: 0,39, IC del 95%: 0,21; 0,72; p= 0,003).

Pacientes con RSCcPN y asma comórbida

En 289 (71%) de los pacientes con asma comórbida, los análisis preespecificados mostraron mejoras en las variables coprimarias consistentes con los observados en la población general de pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab en comparación con el placebo. Adicionalmente, en estos

pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab se observó una mejoría superior desde la situación basal a la semana 52 en el control del asma de acuerdo con el Cuestionario de control del asma (ACQ-5) en comparación con el placebo (cambio medio [Q1, Q3] de -0,80 [-2,20; 0,00] y 0,00 [-1,10; 0,20], respectivamente).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Estudio 208657 (MATINEE)

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico de 52 a 104 semanas se evaluó la eficacia de mepolizumab (100 mg SC cada cuatro semanas), en combinación con el tratamiento estándar, en 804 pacientes a partir de 40 años de edad con EPOC de fenotipo eosinofílico (208657, MATINEE). Se requería que los pacientes tuviesen un recuento de eosinofilos en sangre (BEC, por sus siglas en inglés) de ≥300 cél/µl en la visita basal y un BEC de ≥150 cél/µl en los últimos 12 meses. Todos los pacientes estaban en tratamiento con triple terapia inhalada (ICS, agonista beta de acción prolongada y antimuscarínico de acción prolongada) durante el estudio. Los pacientes reclutados presentaban limitación del flujo aéreo de moderada a muy grave (FEV_1 posbroncodilatador del 20 al 80% del valor teórico), sin antecedentes previos ni concurrentes de asma, y con historial de exacerbaciones en los 12 meses previos (al menos 1 exacerbación grave que requirió hospitalización o 2 exacerbaciones moderadas que requirieron tratamiento con corticosteroides sistémicos con o sin antibióticos), a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados en combinación con 2 terapias de mantenimiento adicionales durante al menos 3 meses previos a la visita basal.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia de mepolizumab en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas (definidas como un empeoramiento de los síntomas de EPOC que requiere tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos y/o antibióticos) o graves (definidas como aquellas que requieren hospitalización o provocan la muerte). Los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud se evaluaron mediante: el análisis de respondedores de la Cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT) (definido como una reducción ≥2 puntos respecto al valor basal); el análisis de respondedores del Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) (definido como una reducción de la puntuación ≥4 puntos respecto al valor basal); y el análisis de respondedores de la Evaluación de los Síntomas Respiratorios en la EPOC (E-RS: COPD) (definido como una reducción de la puntuación ≥2 puntos respecto al valor basal).

Las características demográficas y basales de los pacientes se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6: Características demográficas y basales en MATINEE (población mITT)

	(N = 804)
Edad (años) de los pacientes, media (DE)	66 (8,0)
Mujeres, n (%)	253 (31)
Raza blanca, n (%)	673 (84)
Fumadores en activo, n (%)	222 (28)
Historial de consumo medio de tabaco (paquetes-años), media (DE)	43,0 (24,88)
Duración de la EPOC (años), media (DE)	10,0 (6,28)
Puntuación de mMRC ≥2 (escala 0-4), n (%)	611 (76)
Enfisema (solo)[a], n (%)	252 (31)
Bronquitis crónica (solo)[a], n (%)	338 (42)
Enfisema y bronquitis crónica[a], n (%)	143 (18)
Limitación de flujo de aire moderado: FEV_1 ≥50% a <80% del valor teórico, n (%)	349 (43)
Limitación de flujo de aire grave: FEV_1 ≥30% a <50% del valor teórico, n (%)	340 (42)
Limitación de flujo de aire muy grave: FEV_1 <30% del valor teórico, n (%)	110 (14)
FEV_1 posbroncodilatador (% del valor teórico), media (DE)	48,2 (15,77)
Razón FEV_1/FVC posbroncodilatador, media (DE)	0,49 (0,124)
Número de exacerbaciones moderadas o graves en el año previo, media (DE)	2,3 (0,94)
Una o más exacerbaciones graves en el año previo, n (%)	165 (21)
Puntuación del CAT, media (DE)	19,2 (6,85)
Puntuación del SGRQ, media (DE)	54,6 (17,80)
Puntuación de la E-RS: COPD, media (DE)	13,05 (6,790)
Media geométrica de recuento de eosinófilos en la visita inicial, cél/µl (IC de 95%)	480 (470; 490)

mITT = población por intención de tratar modificada, DE = desviación estándar, mMRC = Escala modificada de Medical Research Council, FEV_1 =volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC = capacidad vital forzada, CAT = Cuestionario de evaluación de la EPOC, SGRQ = Cuestionario Respiratorio St. George, E-RS: COPD = Evaluación de los Síntomas Respiratorios en la EPOC

[a] Tipo de EPOC según la Evaluación del investigador: 544 (68%) pacientes notificaron síntomas de bronquitis crónica según el SGRQ.

Exacerbaciones

En pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab se observó una reducción estadísticamente significativa de la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas/graves y un menor riesgo de exacerbaciones moderadas/graves en comparación con placebo. Además, se observó una reducción de la tasa anualizada de exacerbaciones graves (ver Tabla 7).

Tabla 7: Variables de exacerbaciones en EPOC en MATINEE (población mITT)

	Mepolizumab 100 mg SC N = 403	Placebo N = 401
Tasa de exacerbaciones moderadas[a] o graves[b]		
Tasa de exacerbaciones por año	0,80	1,01
Porcentaje de la reducción de la tasa Razón de Tasas vs. placebo (IC del 95%)	21% 0,79 (0,66; 0,94)	
Valor p	0,011	
Tiempo hasta la primera exacerbación moderada[a] o grave[b]		
Mediana de tiempo hasta la primera exacerbación[c] (días)	419	321
Porcentaje de reducción de riesgo Hazard ratio vs. placebo (IC del 95%)	23% 0,77 (0,64; 0,93)	
Valor p	0,009	
Tasa de exacerbaciones[d] graves[b]		
Tasa de exacerbaciones por año	0,10	0,15
Porcentaje de la reducción de la tasa **Razón de Tasas vs. placebo** **(IC del 95%)**	34% 0,66 (0,43; 1,01)	

[a] Exacerbaciones moderadas definidas como empeoramiento de los síntomas de la EPOC que requieren tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos y/o antibióticos.
[b] Exacerbaciones graves definidas como aquellas que requieren hospitalización o provocan la muerte.
[c] Estimación Kaplan-Meier
[d] Componente de la variable primaria; análisis no ajustado por multiplicidad

Función pulmonar

No se observó ningún efecto directo sobre la función pulmonar (FEV_1 pre-broncodilatador) en los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab SC en comparación con placebo a las 52 semanas, con un cambio medio desde la situación basal de 30,2 ml para mepolizumab y 35,6 ml para placebo (diferencia -5,4 ml; IC del 95 %: -56,2; 45,4).

Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud

Los resultados de las variables de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud (CAT, SGRQ y E-RS: COPD) no fueron estadísticamente significativos. El porcentaje de respondedores del SGRQ (definido como una reducción de la puntuación ≥4 puntos respecto al valor basal) en la semana 52 era del 50% con 100 mg de mepolizumab en comparación con el 46% para el placebo (Odds Ratio 1,17; IC del 95%; 0,87; 1,57).

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

El estudio MEA115921 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas que evaluó a 136 pacientes adultos con GEPA con antecedentes de recaídas o de enfermedad refractaria y que estaban en tratamiento estable con corticosteroides orales (OCS; ≥7,5 a ≤50 mg/día de prednisolona/prednisona), con o sin terapia inmunosupresora estable (excluyendo ciclofosfamida). Durante el estudio se permitió otro estándar de tratamiento de mantenimiento. El 53% (n = 72) también recibió tratamiento inmunosupresor concomitante de forma estable. Los pacientes con GEPA con compromiso orgánico o potencialmente mortal fueron excluidos del estudio MEA115921.

Los pacientes recibieron una dosis de 300 mg de mepolizumab o bien de placebo administrada por vía subcutánea una vez cada 4 semanas, además de su prednisolona/prednisona de base con o sin tratamiento inmunosupresor. La dosis de OCS se redujo a discreción del investigador.

Remisión

Las variables coprimarias fueron la duración total acumulada de remisión, definida como una puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS, por sus siglas en inglés) igual a 0 más una dosis de prednisolona/prednisona ≤4 mg/día, y la proporción de pacientes en remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48 de tratamiento. Una BVAS=0 representa que no hay vasculitis activa.

En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab lograron un tiempo acumulado en remisión significativamente mayor. Adicionalmente, en comparación con el placebo, una proporción significativamente mayor de los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab alcanzaron la remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48 (Tabla 8).

Para ambas variables coprimarias, en comparación con el placebo, el efecto beneficioso observado con el tratamiento de 300 mg de mepolizumab estuvo presente independientemente de si los pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor además de los corticosteroides de base.

Utilizando la definición de remisión de la variable secundaria de BVAS=0 más prednisolona/prednisona ≤7,5 mg/día, los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab también alcanzaron un tiempo acumulado de remisión significativamente mayor (p<0,001) y una mayor proporción de pacientes se encontraban en remisión en las Semanas 36 y 48 (p<0,001), en comparación con el placebo.

Tabla 8: Análisis de las variables coprimarias

	Número (%) de pacientes	
	Placebo N = 68	**Mepolizumab 300 mg N = 68**
Duración acumulada de remisión durante 52 semanas		
0	55 (81)	32 (47)
>0 a <12 semanas	8 (12)	8 (12)
12 a <24 semanas	3 (4)	9 (13)
24 a <36 semanas	0	10 (15)
≥36 semanas	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
IC del 95%	---	2,68; 13,03
Valor p	---	<0,001
Pacientes en remisión en las semanas 36 y 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
IC del 95%	---	3,61; 77,56
Valor p	---	<0,001

Un *odds ratio* >1 favorece a mepolizumab. Remisión: BVAS=0 y dosis OCS ≤ 4 mg/día.

Recaída

En comparación con el placebo, el tiempo hasta la primera recaída fue significativamente mayor en pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab (p<0,001). Adicionalmente, los pacientes que

recibieron mepolizumab tuvieron una reducción del 50% de la tasa anualizada de recaídas en comparación con placebo: 1,14 vs 2,27, respectivamente.

Reducción de corticosteroides orales

Los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron una dosis diaria media de OCS significativamente menor durante las semanas 48-52 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Durante las semanas 48 a 52, el 59% y el 44% de los pacientes tratados con mepolizumab alcanzaron una media diaria de OCS ≤ 7,5 mg y ≤ 4 mg respectivamente, en comparación con el 33% y 7% del grupo placebo. El 18% de los pacientes en el grupo de mepolizumab fueron capaces de eliminar los OCS por completo, en comparación con el 3% del grupo placebo.

Cuestionario de control del asma – 6 (ACQ-6)

Los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron una mejora significativa en la media de la puntuación ACQ-6 durante las Semanas 49-52 en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

El estudio 200622 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas que evaluó a 108 pacientes ≥ 12 años con SHE. Los pacientes recibieron 300 mg de mepolizumab o placebo administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas, mientras continuaban su tratamiento para el SHE. En el estudio 200622, el tratamiento para SHE incluía, entre otros, OCS, terapia inmunosupresora, citotóxica u otros tratamientos sintomáticos asociados con el SHE, como el omeprazol.
Los pacientes que ingresaron al estudio habían experimentado al menos 2 brotes de SHE en los últimos 12 meses y tenían un recuento de eosinófilos en sangre ≥1000 cél/µl durante el cribado. Los pacientes que eran positivos para la quinasa FIP1L1-PDGFRα fueron excluidos del estudio.
La variable primaria del estudio 200622 era la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE durante el periodo de tratamiento de 32 semanas. Un brote de SHE se definió como el empeoramiento de los signos y síntomas clínicos del SHE que requiere incrementar los OCS o incrementar/añadir la terapia citotóxica o inmunosupresora para el SHE o recibir OCS activos enmascarados debido a un incremento de eosinófilos en sangre (en ≥ 2 ocasiones).
El análisis primario comparó pacientes que experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio en los grupos de tratamiento de mepolizumab y placebo. Durante el periodo de tratamiento de 32 semanas, un 50% menos de los pacientes tratados con 300 mg de mepolizumab experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio en comparación con el grupo placebo; 28% frente al 56%, respectivamente (OR 0,28, IC del 95%: 0,12; 0,64) (ver Tabla 9).
Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el primer brote de SHE, la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE desde la semana 20 hasta la Semana 32, la tasa de brotes de SHE y el cambio desde el inicio en la gravedad de la fatiga. Todas las variables secundarias fueron estadísticamente significativas y respaldaron la variable primaria (ver Figura 2 y Tabla 10).

Tabla 9: Resultados de la variable primaria/análisis en la población por intención de tratar (Estudio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	**Placebo** N = 54
Proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE		
Pacientes con ≥1 brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	15 (28)	30 (56)
Pacientes con ≥1 brote de SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Pacientes sin brotes de SHE que se retiraron del estudio (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (IC del 95%)	0,28 (0,12; 0,64)	
Valor p de CMH	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Tiempo hasta el primer brote

Los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab vieron un incremento significativo en el tiempo hasta el primer brote de SHE en comparación con el placebo. El riesgo hasta el primer brote de SHE durante el periodo de tratamiento fue un 66% menor en pacientes tratados con mepolizumab en comparación con el placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC 95 %: 0,18; 0,67; p=0,002).

Figura 2: Curva de Kaplan Meier para el tiempo hasta el primer brote de SHE

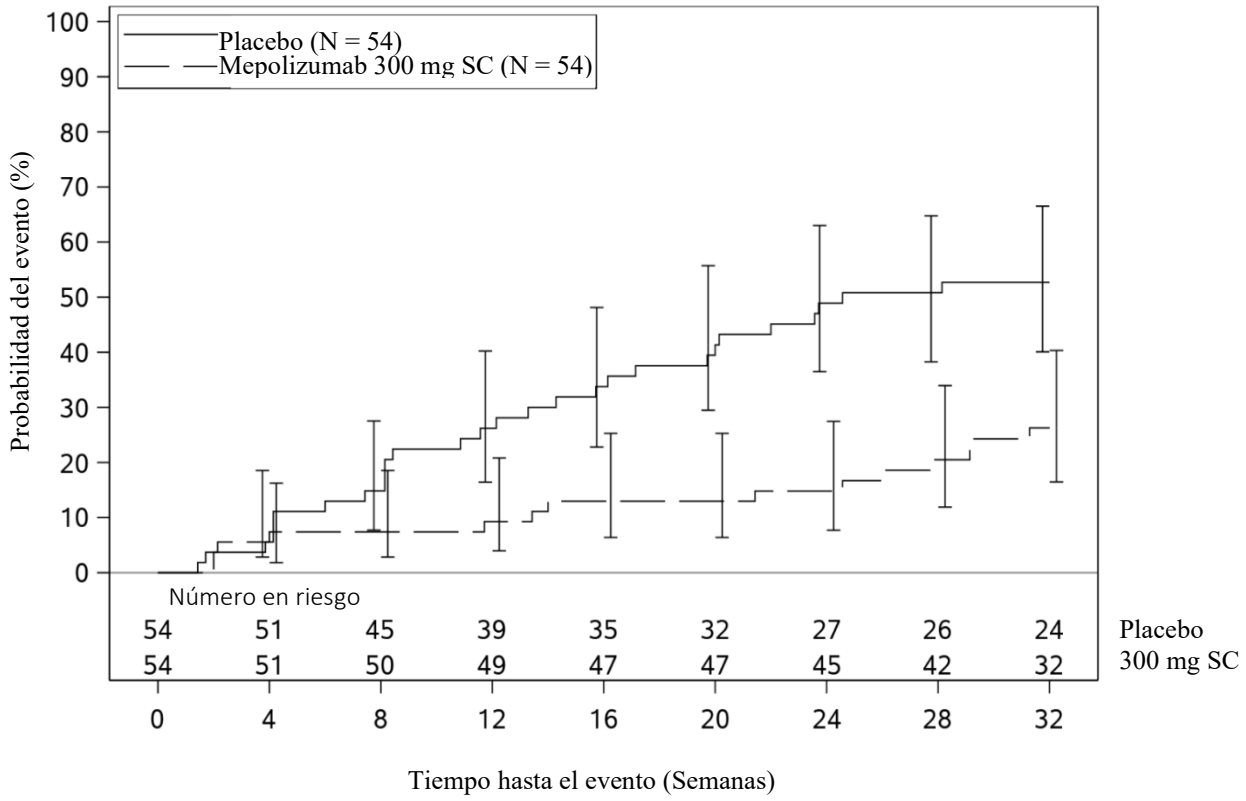


Tabla 10: Resultados de otras variables secundarias del estudio en la población por intención de tratar (Estudio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	**Placebo** N = 54
Brotes de SHE durante la semana 20 y hasta la semana 32 inclusive		
Pacientes con ≥1 brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC del 95%)	0,33 (0,13; 0,85)	
Valor p de CMH	0,02	
Tasa de brotes de SHE		
Tasa media estimada/año	0,50	1,46
Razón de tasas (IC del 95%)	0,34 (0,19; 0,63)	
Valor p de la prueba de suma de rangos Wilcoxon	0,002	
Cambio desde el inicio en la gravedad de fatiga en base al punto 3 del Inventario Breve de Fatiga (IBF) (peor nivel de fatiga durante las últimas 24 horas) en la semana 32 [b]		
Cambio medio en el punto 3 del IBF	-0,66	0,32
Comparación del valor-p (mepolizumab vs. placebo) de la prueba de suma de rangos Wilcoxon	0,036	

[a] razón de tasas <1 favorece a mepolizumab.
[b] pacientes con datos incompletos incluidos con el peor valor observado. Escala del punto 3 del IBF: 0= sin fatiga a 10 = la peor imaginable.
CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés)

El estudio 205203 fue una extensión abierta de 20 semanas del estudio 200622. Se permitió que el tratamiento del SHE se ajustara según el tratamiento estándar local mientras se mantenía el tratamiento con 300 mg de mepolizumab iniciado en la semana 4. En este estudio el efecto del tratamiento con mepolizumab en la reducción de brotes de SHE notificados durante el estudio 200622 se mantuvo en los pacientes que continuaron su tratamiento con mepolizumab en el estudio 205203, en el que el 94% (47/50) de los pacientes no experimentó ningún brote.
De los 72 pacientes que necesitaron OCS durante las semanas 0 a la 4 en el OLE, el 28% de los pacientes alcanzó una reducción de la dosis media diaria de OCS de ≥50% durante las semanas 16 a la 20.

Población pediátrica

Asma eosinofílica refractaria grave

En el estudio MEA115588 y en el estudio 200862 doble ciego controlado con placebo, participaron 34 adolescentes (de 12 a 17 años). De estos 34 sujetos: 12 recibieron placebo, 9 recibieron 75 mg de mepolizumab por vía intravenosa, y 13 recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea. En un análisis combinado de estos estudios, se observó una reducción del 40% de las exacerbaciones clínicamente significativas en los adolescentes que recibieron tratamiento con mepolizumab comparado con placebo (razón de tasas 0,60; IC del 95%: 0,17; 2,10).

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

No hay datos clínicos disponibles en niños y adolescentes de 6 a 17 años.

SHE

Se reclutaron cuatro adolescentes (de 12 a 17 años) en el estudio 200622; un adolescente recibió 300 mg de mepolizumab, y 3 adolescentes recibieron placebo durante 32 semanas. El único adolescente tratado con mepolizumab en el estudio 200622 de 32 semanas no tuvo ningún brote de SHE. Los 4 adolescentes que completaron el estudio 200622 continuaron en el estudio de extensión abierto (205203) de 20 semanas en el que 1 de los 4 adolescentes experimentó un brote de SHE.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración subcutánea a pacientes con asma y RSCcPN, mepolizumab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis, en el rango de dosis entre 12,5 mg y 250 mg. La administración subcutánea de 300 mg de mepolizumab tuvo aproximadamente tres veces la exposición sistémica de 100 mg de mepolizumab. La farmacocinética de mepolizumab fue consistente en pacientes con asma, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE. Tras una única administración subcutánea de 100 mg en sujetos sanos, la exposición sistémica a mepolizumab fue similar entre ambas formulaciones.

Absorción

Tras la administración subcutánea a sujetos sanos o a pacientes con asma, mepolizumab se absorbió lentamente, con una mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en plasma (T_{max}) en un rango de entre 4 y 8 días.
Tras una única administración subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo de sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta de mepolizumab fue del 64%, 71% y 75%, respectivamente. En pacientes con asma, la biodisponibilidad absoluta de mepolizumab administrado por vía subcutánea en el brazo varió desde el 74 hasta el 80%. Tras la administración subcutánea repetida cada 4 semanas, la acumulación es aproximadamente el doble que en el estado estacionario.

Distribución

Tras la administración intravenosa de una sola dosis a pacientes con asma, el volumen medio de distribución de mepolizumab fue entre 55 y 85 ml/kg.

Biotransformación

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se degrada por enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente por el cuerpo y no se restringen sólo al tejido hepático.

Eliminación

Tras la administración intravenosa de una sola dosis a pacientes con asma, el rango del aclaramiento sistémico medio (CL) fue de 1,9 a 3,3 ml/día/kg, con una semivida terminal media (t1/2) de aproximadamente 20 días. Tras la administración subcutánea de mepolizumab, el rango de semivida terminal media ($t_{1/2}$) fue de entre 16 y 22 días. En el análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento sistémico de mepolizumab estimado fue de 3,1 ml/día/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Los datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad) a lo largo de los estudios clínicos son limitados (N = 90). Sin embargo, en el análisis farmacocinético

poblacional, no hubo indicios de un efecto debido a la edad en la farmacocinética de mepolizumab en el rango de edad de 12-82 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de mepolizumab. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina entre 50-80 ml/min. Los datos disponibles de pacientes con valores de aclaramiento de creatinina <50 ml/min son limitados.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales para investigar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de mepolizumab. Puesto que mepolizumab se degrada mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, y no restringidas al tejido hepático, es poco probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de mepolizumab.

Población pediátrica

Asma eosinofílica grave y SHE

Los datos farmacocinéticos disponibles en población pediátrica son limitados (59 pacientes con esofagitis eosinofílica, 55 pacientes con asma eosinofílica refractaria grave y 1 paciente con SHE). La farmacocinética de mepolizumab intravenoso se evaluó mediante el análisis farmacocinético poblacional en un estudio pediátrico llevado a cabo en pacientes de edades comprendidas entre los 2- 17 años de edad con esofagitis eosinofílica. La farmacocinética en población pediátrica fue ampliamente predecible de acuerdo a los datos en adultos, tras considerar el peso corporal. La farmacocinética de mepolizumab en pacientes adolescentes con asma eosinofílica refractaria grave o SHE se estudió en los estudios de fase 3, siendo consistente con la de los adultos (ver sección 4.2).

Se investigó la farmacocinética pediátrica en un estudio abierto, no controlado de 12 semanas de duración, después de la administración por vía subcutánea en pacientes de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria grave. Considerando el peso corporal y la biodisponibilidad, la farmacocinética pediátrica fue ampliamente consistente con la de adultos y adolescentes. La biodisponibilidad subcutánea absoluta parece completa en comparación con la observada en adultos y adolescentes del 76%. La exposición después de la administración subcutánea de 40 mg (peso <40 kg) o 100 mg (peso ≥40 kg) fue 1,32 y 1,97 veces la observada en adultos tratados con 100 mg.
La investigación del régimen de dosificación subcutánea de 40 mg cada 4 semanas en niños de 6 a 11 años con un rango amplio de peso de 15-70 kg mediante un modelo farmacocinético y de simulación predijo que la exposición a este régimen de dosificación se mantendría en una media dentro del 38% de los adultos tratados con 100 mg. Este régimen de dosificación se considera aceptable debido al amplio índice terapéutico de mepolizumab.

GEPA

La farmacocinética de mepolizumab en niños (6 a 17 años) con GEPA se predijo utilizando modelos y simulación basados en la farmacocinética de otras enfermedades eosinofílicas, y se espera que sea consistente con la observada en niños con asma eosinofílica grave. La posología recomendada en niños de 6 a 11 años con un rango amplio de peso de 15-70 kg predice que la exposición se mantendrá en promedio dentro del 26% de los adultos con 300 mg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Puesto que mepolizumab es un anticuerpo monoclonal, no se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad.

Toxicología y/o farmacología en animales

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o toxicidad a dosis repetidas en monos. La administración intravenosa y subcutánea en monos, se asoció a reducciones en el recuento de eosinófilos periféricos y pulmonares, sin hallazgos toxicológicos.

Se cree que los eosinófilos están asociados a respuestas del sistema inmune por infecciones parasitarias. Los estudios llevados a cabo en ratones tratados con anticuerpos anti-IL-5 o deficientes geneticamente en IL-5 o eosinófilos, no han mostrado disminución en la capacidad para eliminar infecciones parasitarias. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad y toxicidad general para la reproducción en ratones, realizado con un anticuerpo análogo inhibidor de IL-5 en ratones, no se observó alteración en la fertilidad. Este estudio no incluyó partos o evaluación funcional de las camadas.

Embarazo

Mepolizumab no tuvo efecto sobre el embarazo en monos o sobre el desarrollo embrionario/fetal y postnatal (incluida la función inmune) de sus crías. No se realizaron exámenes para determinar malformaciones internas o del esqueleto. Los datos obtenidos de monos cynomolgus demuestran que mepolizumab atraviesa la placenta.
Durante varios meses después del parto, las concentraciones de mepolizumab fueron entre 1,2-2,4 veces mayores en niños que en las madres, y no afectaron el sistema inmune de los niños.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado
Polisorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Tras la reconstitución

Se ha demostrado que la estabilidad química y física del medicamento reconstituido es de 8 horas cuando se almacena por debajo de 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, y a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido serán responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I transparente, incoloro, de 10 ml, con tapón de goma de bromobutilo, una lámina de sellado de aluminio gris y una tapa de plástico que contiene 100 mg de polvo para solución inyectable.

Tamaños de envases:
1 vial
Envase múltiple conteniendo 3 viales (3 envases de 1 vial)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución se debe llevar a cabo bajo condiciones asépticas.

<u>Instrucciones para la reconstitución de cada vial</u>

1. **Reconstituir el contenido del vial con 1,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables** utilizando, preferiblemente, una jeringa de 2 a 3 ml de capacidad y una aguja de calibre 21. La dirección del flujo del agua estéril debe ser vertical, para que caiga en el centro del liofilizado. Dejar que el vial repose a temperatura ambiente durante la reconstitución, girándolo suavemente mediante movimientos circulares durante 10 segundos, a intervalos de 15 segundos, hasta que el polvo se haya disuelto.

   Nota: Durante el proceso, ***no se debe agitar*** *la solución reconstituida, ya que esto podría ocasionar la formación de espuma o la precipitación. Normalmente, la reconstitución se completa dentro de los 5 minutos posteriores a la adición del agua estéril, pero podría requerirse más tiempo.*

2. Si para la reconstitución de Nucala se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico (agitador orbital), la reconstitución puede llevarse a cabo mediante agitación orbital a 450 rpm durante no más de 10 minutos. Como alternativa, es aceptable que la agitación orbital se realice a 1 000 rpm durante no más de 5 minutos.

3. Tras la reconstitución, y antes de utilizar Nucala, se debe realizar una inspección visual para determinar la presencia de partículas y la transparencia. La solución debe ser de transparente a opalescente, y de incolora a amarillo o marrón pálido, libre de partículas visibles. Es de esperar y es aceptable que aparezcan pequeñas burbujas de aire. Si en la solución sigue habiendo partículas o si la solución es turbia o lechosa, no se debe usar.

4. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente se debe:
   - Proteger de la luz solar.
   - Conservar por debajo de 30 ºC, no congelar.
   - Desechar si no se ha utilizado en las 8 horas siguientes a la reconstitución.

Instrucciones de administración de una dosis de 100 mg

1. Para la administración por vía subcutánea se recomienda usar una jeringa de polipropileno de 1 ml equipada con una aguja desechable de calibre 21 a calibre 27 x 0,5 pulgadas (13 mm).
2. Antes de la administración, extraer 1 ml de la solución reconstituida de Nucala. No agitar la solución reconstituida durante este proceso, ya que esto podría ocasionar la formación de espuma o la precipitación.
3. Administrar la inyección de 1 ml (equivalente a 100 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en la parte superior del brazo, en el muslo o en el abdomen.

Si fuera necesario más de un vial para la administración de la dosis prescrita, repita los pasos del 1 al 3. Se recomienda que los lugares individuales de inyección se encuentren separados por al menos 5 cm.

Instrucciones de administración de una dosis de 40 mg

1. Para la administración por vía subcutánea se recomienda usar una jeringa de polipropileno de 1 ml equipada con una aguja desechable de calibre 21 a calibre 27 x 0,5 pulgadas (13 mm).
2. Antes de la administración, extraer 0,4 ml de la solución reconstituida de Nucala. No agitar la solución reconstituida durante este proceso, ya que esto podría ocasionar la formación de espuma o la precipitación. Deseche la solución restante.
3. Administrar la inyección de 0,4 ml (equivalente a 40 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en la parte superior del brazo, en el muslo o en el abdomen.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02 diciembre 2015
Fecha de la última renovación:10 agosto 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es).

ANEXO II

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Estados Unidos

O

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

O

Lonza Biologics
101 International Drive,
Portsmouth NH, 03801
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.
El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 1 ml de la pluma precargada contiene 100 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada.

1 pluma precargada.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

PRESIONAR AQUÍ PARA ABRIR

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – ENVASE MÚLTIPLE PLUMA PRECARGADA (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 1 ml de la pluma precargada contiene 100 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
Envase múltiple: 3 (3 envases de 1) plumas precargadas
Envase múltiple: 9 (9 envases de 1) plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 plumas precargadas)
EU/1/15/1043/007 (9 x 1 plumas precargadas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el Código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ESTUCHE INTERMEDIO –- ENVASE MÚLTIPLE PLUMA PRECARGADA (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 1 ml de la pluma precargada contiene 100 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada.

1 pluma precargada. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

PRESIONAR AQUÍ PARA ABRIR

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala pluma

17. IDENTIFCADOR ÚNICO - CÓDIGO

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Nucala 100 mg inyectable
mepolizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 1 ml de la jeringa precargada contiene 100 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

PRESIONAR AQUÍ PARA ABRIR

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala 100 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – ENVASE MÚLTIPLE JERINGA PRECARGADA (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 1 ml de la jeringa precargada contiene 100 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

Envase múltiple: 3 (3 envases de 1) jeringas precargadas
Envase múltiple: 9 (9 envases de 1) jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 jeringas precargadas)
EU/1/15/1043/008 (9 x 1 jeringas precargadas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala 100 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el Código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ESTUCHE INTERMEDIO –- ENVASE MÚLTIPLE JERINGA PRECARGADA (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 1 ml de la jeringa precargada contiene 100 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

PRESIONAR AQUÍ PARA ABRIR

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala 100 mg jeringa

17. IDENTIFCADOR ÚNICO - CÓDIGO

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Nucala 100 mg inyectable
mepolizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ESTUCHE – JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 0,4 ml de la jeringa precargada contiene 40 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

PRESIONAR AQUÍ PARA ABRIR

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala 40 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – ENVASE MÚLTIPLE JERINGA PRECARGADA (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 0,4 ml de la jeringa precargada contiene 40 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

Envase múltiple: 3 (3 envases de 1) jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala 40 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el Código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ESTUCHE INTERMEDIO –- ENVASE MÚLTIPLE JERINGA PRECARGADA (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada 0,4 ml de la jeringa precargada contiene 40 mg de mepolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

PRESIONAR AQUÍ PARA ABRIR

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerla de la luz.
El tiempo fuera de la nevera no debe exceder un máximo de 7 días cuando se proteja de la luz y se conserve por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

nucala 40 mg jeringa

17. IDENTIFCADOR ÚNICO - CÓDIGO

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Nucala 40 mg inyectable
mepolizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (ESTUCHE INDIVIDUAL INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg polvo para solución inyectable
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de mepolizumab (100 mg/ml tras la recostitución)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y polisorbato 80 (E 433)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea tras la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

PRESIONAR AQUÍ PARA ABRIR

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un solo uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 ºC.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/001

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MÚLTIPLE (3 ENVASES DE 1 VIAL - INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg polvo para solución inyectable
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de mepolizumab (100 mg/ml tras la recostitución)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y polisorbato 80 (E 433)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
Envase múltiple: 3 (3 envases de 1 vial) viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea tras la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 ºC.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/002

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (SÓLO ENVASE MÚLTIPLE SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nucala 100 mg polvo para solución inyectable
mepolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de mepolizumab (100 mg/ml tras la recostitución)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y polisorbato 80 (E 433)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable. 1 vial. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea tras la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

PRESIONAR AQUÍ PARA ABRIR

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un solo uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 ºC.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1043/002

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Nucala 100 mg polvo para solución inyectable
mepolizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada
mepolizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nucala y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nucala
3. Cómo usar Nucala
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nucala
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso paso a paso

1. Qué es Nucala y para qué se utiliza

Nucala contiene la sustancia activa **mepolizumab,** un *anticuerpo monoclonal*, un tipo de proteína diseñada para reconocer una sustancia diana específica en el cuerpo. Se utiliza para tratar el **asma grave** y la **GEPA** (Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis) en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años. También se utiliza para tratar la **RSCcPN** (Rinosinusitis Crónica con Pólipos Nasales), **EPOC** (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) y el **SHE** (Síndrome Hipereosinofílico) en adultos.

Mepolizumab, la sustancia activa de Nucala, bloquea una proteína llamada *interleucina-5*. Al bloquear la acción de esta proteína, se limita la producción de eosinófilos por la médula ósea y disminuye el número de eosinófilos en la sangre y los pulmones.

Asma eosinofílica grave

Algunas personas con asma grave tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y pulmones. Esta condición se llama *asma eosinofílica* – el tipo de asma que Nucala puede tratar.

Si usted o su hijo ya están usando medicamentos como inhaladores a dosis altas, pero su asma no está bien controlado por estos medicamentos, Nucala puede reducir el número de ataques de asma.
Si está tomando medicamentos llamados *corticosteroides orales*, Nucala también puede ayudar a reducir la dosis diaria que necesita para controlar su asma.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

La RSCcPN es una enfermedad en la cual las personas tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre, en los tejidos que recubren la nariz y en los senos nasales. Esto puede producir síntomas tales como congestión nasal y pérdida de olfato, así como crecimientos blandos gelatinosos (llamados pólipos nasales) que se forman dentro de la nariz.

Nucala reduce el número de eosinófilos en la sangre y puede reducir el tamaño de sus pólipos, aliviando la congestión nasal y ayudando a prevenir la cirugía de pólipos nasales.
Nucala también puede ayudar a reducir la necesidad de *corticosteroides orales* para controlar sus síntomas.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Algunas personas con EPOC tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y en los pulmones, lo que produce inflamación y engrosamiento de las vías respiratorias. Es una enfermedad crónica que empeora lentamente. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos, molestia en el pecho y expectoración de mucosidad. Nucala reduce el número de eosinófilos en sangre y puede disminuir las exacerbaciones (brotes) de los síntomas de la EPOC.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

La GEPA es una enfermedad en la que las personas tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y los tejidos y además tienen alguna forma de *vasculitis*. Esto significa que hay inflamación en los vasos sanguíneos. Esta enfermedad afecta más comúnmente a los pulmones y los senos nasales, pero a menudo afecta a otros órganos como la piel, el corazón y los riñones.

Nucala puede controlar o retrasar un brote de estos síntomas de GEPA. Este medicamento puede también ayudar a reducir la dosis diaria de *corticosteroides orales* que necesita para controlar sus síntomas.

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es una enfermedad en la que hay un elevado número de *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre. Estas células pueden dañar los órganos del cuerpo, en particular el corazón, pulmones, nervios y la piel.

Nucala ayuda a reducir sus síntomas y previene los brotes. Si está tomando medicamentos conocidos comúnmente como *corticosteroides orales*, Nucala también puede ayudar a reducir la dosis diaria que necesita para controlar sus síntomas y brotes de SHE.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nucala

No use Nucala:
- si es **alérgico** a mepolizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

  ➔ **Consulte con su médico** si piensa que esto le aplica.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Empeoramiento del asma o EPOC
Algunas personas tienen efectos adversos relacionados con el asma o EPOC, o su asma o EPOC puede empeorar durante el tratamiento con Nucala.

➔ **Consulte con su médico o enfermero** si el asma o EPOC permanece no controlado, o empeora, tras comenzar el tratamiento con Nucala.

Reacciones alérgicas y en el lugar de la inyección
Los medicamentos de este tipo *(anticuerpos monoclonales)* pueden causar reacciones alérgicas graves cuando se inyectan en el cuerpo (ver sección 4, "Posibles efectos adversos").
Si ha tenido alguna vez una reacción similar a cualquier inyección o medicamento:

➔ **Consulte con su médico** antes de que le administren Nucala.

Infecciones parasitarias
Nucala puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección parasitaria, se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con Nucala. Si vive en una zona donde estas infecciones son comunes o si va a viajar a una de estas zonas:

➔ **Consulte con su médico** si piensa que alguna de estas circunstancias le aplican.

Niños y adolescentes

Asma eosinofílica grave

La pluma precargada no está indicada para el uso en **niños menores de 12 años** para el tratamiento del asma eosinofílica grave.
Para niños de 6-11 años, consulte con su médico que le prescribirá la dosis recomendada de Nucala que será administrada por un enfermero o médico.

RSCcPN, EPOC y SHE

Este medicamento no está indicado para el uso en **niños o adolescentes menores de 18 años** para el tratamiento de la RSCcPN, EPOC o SHE.

GEPA

Este medicamento no está indicado para el uso en **niños menores de 6 años** para el tratamiento de GEPA.

Otros medicamentos y Nucala
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Otros medicamentos para el asma, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE

✘ Una vez que haya comenzado el tratamiento con Nucala, **no deje de tomar de forma repentina** los medicamentos que venía tomando para prevenir su asma, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE. Estos medicamentos (especialmente los llamados *corticosteroides orales*) se deben dejar de tomar gradualmente, bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Nucala.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si los componentes de Nucala pueden pasar a la leche materna. **Si está en periodo de lactancia, debe consultar con su médico** antes de utilizar Nucala.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que los posibles efectos secundarios de Nucala afecten a su capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Nucala contiene polisorbato
Este medicamento contiene 0,2 mg de polisorbato en cada dosis de 100 mg. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Nucala contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Nucala

Nucala se administra mediante una inyección justo bajo su piel (*inyección subcutánea*).

Su médico o enfermero decidirá si usted o su cuidador pueden inyectar Nucala. Si lo consideran apropiado, usted o su cuidador recibirán el entrenamiento para utilizar Nucala de una forma correcta.

En niños entre 6 y 11 años de edad, Nucala debe ser administrado por el médico, enfermero o un cuidador entrenado.

Asma eosinofílica grave

La dosis recomendada en adultos y adolescentes a partir de 12 años es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

RSCcPN

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

EPOC

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

GEPA

La dosis recomendada en adultos y adolescentes a partir de 12 años es de 300 mg. Se administrarán 3 inyecciones cada cuatro semanas.

Niños de 6 a 11 años de edad

Niños que pesan 40 kg o más:
La dosis recomendada es de 200 mg. Se administrarán 2 inyecciones cada cuatro semanas.

Niños que pesan menos de 40 kg:
La dosis recomendada es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

Los lugares de inyección deben estar al menos a 5 cm de distancia.

SHE

La dosis recomendada en adultos es de 300 mg. Se administrará 3 inyecciones cada cuatro semanas.

Los lugares de inyección deben estar al menos a 5 cm de distancia.

Las instrucciones para el uso de la pluma precargada se proporcionan al final de este prospecto.

Si usa más Nucala del que debe
Consulte con su médico si piensa que puede haberse administrado demasiado Nucala.

Si olvidó una dosis de Nucala
Usted o su cuidador pueden inyectar la siguiente dosis de Nucala tan pronto como lo recuerden. Si no se da cuenta de que se ha olvidado una dosis hasta el momento en que le toca la siguiente, administre únicamente la siguiente dosis tal y como lo tenía planeado. Si no está seguro de qué hacer, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Nucala
No deje de recibir inyecciones de Nucala a menos que su médico se lo indique. Interrumpir o detener el tratamiento con Nucala puede causar que sus síntomas y ataques vuelvan a aparecer.

Si sus síntomas empeoran mientras están administrándole inyecciones de Nucala:
➔ **Avise a su médico**.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por Nucala son generalmente de leves a moderados, aunque ocasionalmente pueden ser graves.

Reacciones alérgicas
Algunas personas pueden tener reacciones alérgicas o de tipo alérgico. Estas reacciones pueden ser frecuentes (pueden afectar **hasta a 1 de cada 10 personas**). Por lo general ocurren en cuestión de minutos hasta horas después de la inyección, pero a veces los síntomas pueden comenzar incluso varios días después.

Los síntomas pueden incluir:
- opresión en el pecho, tos, dificultad para respirar
- desmayo, mareo, sensación de mareo (debido a una bajada de la tensión arterial)
- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la lengua o la boca
- habones
- erupción

➔ Si piensa que usted (o su hijo) puede estar teniendo una reacción, **busque atención médica inmediatamente.**

Si usted (o su hijo) ha tenido una reacción similar a alguna inyección o medicamento:
➔ **Consulte con su médico** antes de que a usted (o a su hijo) le administren Nucala.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes:
pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- dolor de cabeza

Frecuentes:
pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- infección de pecho cuyos síntomas pueden incluir tos y fiebre (temperatura elevada)
- infección del tracto urinario (sangre en la orina, micción dolorosa y frecuente, fiebre, dolor en la parte baja de la espalda)
- herpes zóster (culebrilla)
- dolor en la parte superior del abdomen (dolor de estómago o molestias en la parte superior del estómago)
- fiebre (temperatura elevada)
- eczema (manchas rojas que pican en la piel)
- reacción en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, picor y sensación de ardor en la piel cerca del lugar donde se puso la inyección)
- dolor de espalda
- artralgia (dolor articular)
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada)

Raros:
pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas

- reacciones alérgicas graves (*anafilaxia*)

➔ Si tiene alguno de estos síntomas, **consulte a su médico o enfermero inmediatamente**.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nucala

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta o en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC)

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La pluma precargada de Nucala se puede retirar de la nevera y conservar en el embalaje exterior sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 30 ºC), protegida de la luz. Desechar si se deja fuera de la nevera más de 7 días.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nucala
El principio activo es mepolizumab.

Cada 1 ml de la pluma precargada contiene 100 mg de mepolizumab.
Los demás componentes son: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Nucala se presenta en una pluma precargada de un solo uso como 1 ml de una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido-marrón pálido.

Nucala está disponible en un envase que contiene 1 pluma precargada, o en un envase múltiple que contiene 3 x 1 plumas precargadas o 9 x 1 plumas precargadas.

Titular de la Autorización de Comercialización
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

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

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

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

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

7. Instrucciones de uso paso a paso de la pluma precargada

Administración una vez cada cuatro semanas.

Siga estas instrucciones de cómo usar la pluma precargada. El incumplimiento de estas instrucciones puede afectar al funcionamiento adecuado de la pluma precargada. También debe recibir entrenamiento de cómo usar la pluma precargada. La pluma precargada de Nucala es solo para usar **debajo de la piel** (subcutáneo).

Cómo conservar Nucala

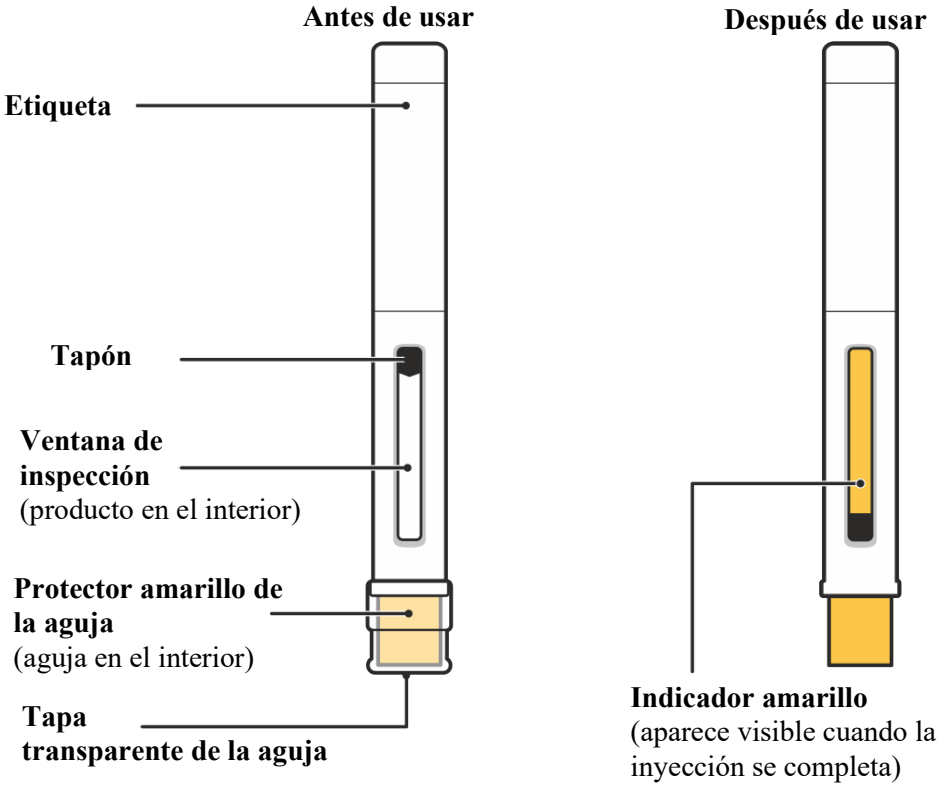
- Mantener refrigerado antes de su uso.
- No congelar.
- Conservar la pluma precargada en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Si es necesario, la pluma precargada puede mantenerse a temperatura ambiente, por debajo de 30 ºC durante no más de 7 días, si se conserva en el embalaje original. Con cuidado, desechar la pluma si se deja fuera de la nevera más de 7 días.
- Conservar por debajo de 30 ºC.

Antes de usar Nucala

La pluma precargada debe utilizarse solo una vez y luego desecharse.

- **No** comparta su pluma precargada con otra persona.
- **No** agite la pluma.
- **No** utilice la pluma si cae sobre una superficie dura.
- **No** utilice la pluma si parece estar dañada.
- **No** retire la tapa de la aguja hasta justo antes de su inyección.

Conozca su pluma precargada



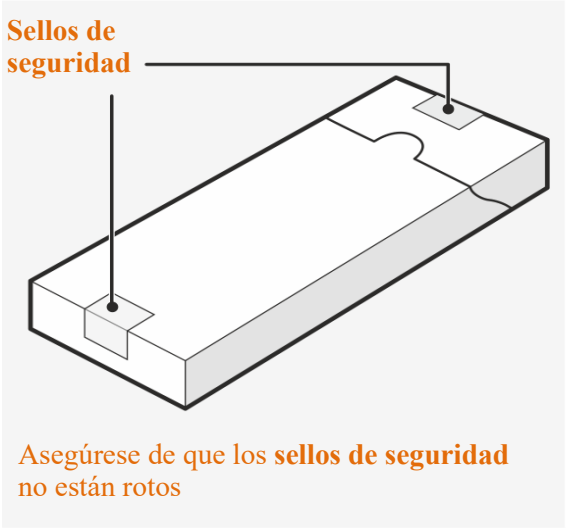
Preparación

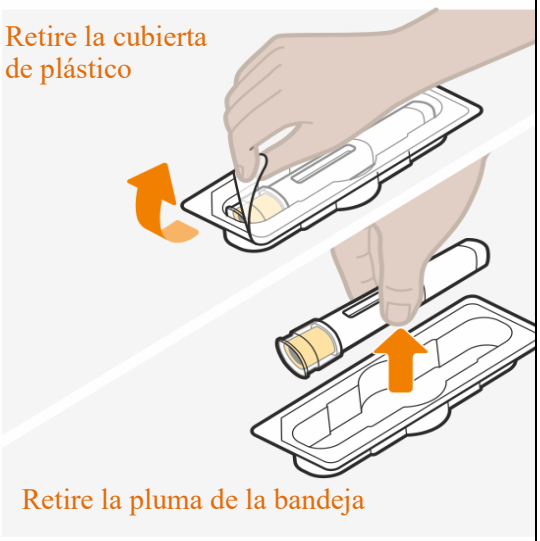
1. Prepare lo que necesite

Encuentre una superficie cómoda, bien iluminada y limpia. Asegúrese de que tiene a su alcance:

- Nucala pluma precargada
- Toallita con alcohol (no incluida)
- Gasa o algodón (no incluidos)

2. Retire su pluma precargada



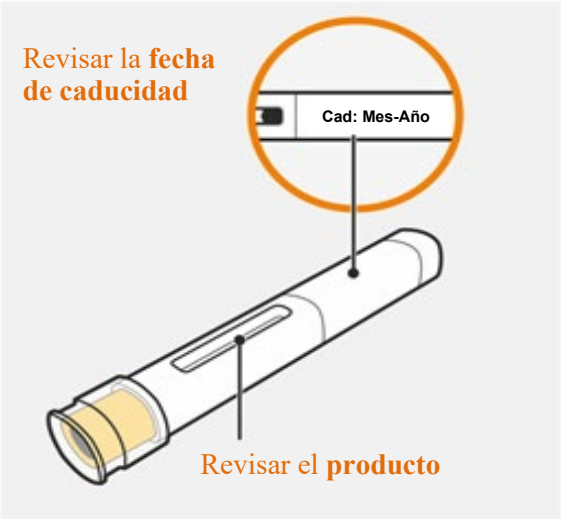


- Saque el estuche de la nevera. Revise que los sellos de seguridad no están rotos.
- Retire la bandeja del estuche.
- Retire la cubierta de plástico de la bandeja.
- Sujetando la pluma por el centro, sáquela con cuidado de la bandeja.
- Coloque la pluma sobre una superficie limpia y plana, a temperatura ambiente, lejos de la luz solar directa y fuera del alcance de los niños.

No utilice la pluma si el sello de seguridad de la caja está roto.

No quite la tapa de la aguja en este momento.

3. Inspeccionar y esperar 30 minutos antes de su uso

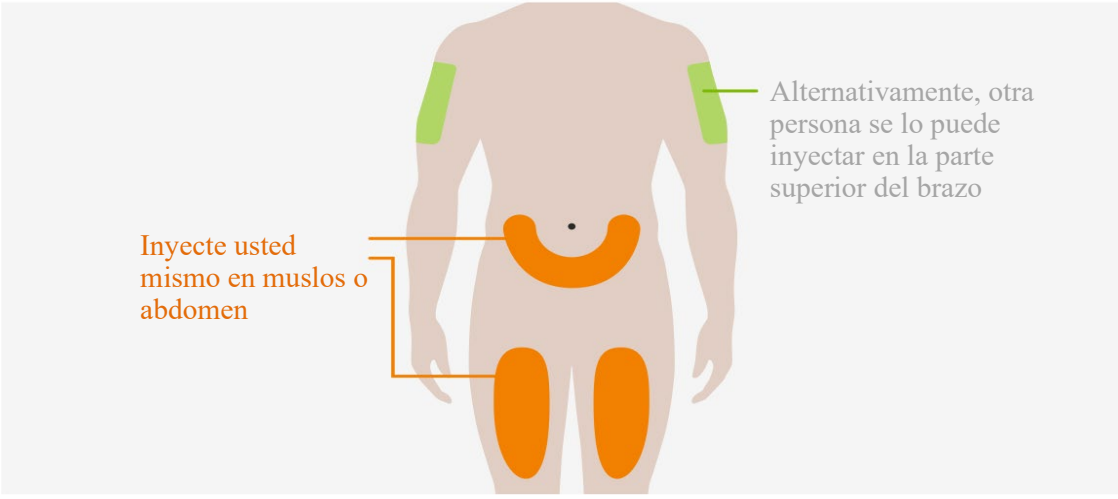


- Revise la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma.
- Observe en la ventana de inspección si el líquido es transparente (libre de partículas y turbidez) y de incoloro a amarillo pálido-marrón pálido.
- Es normal ver una o más burbujas de aire.

- Espere 30 minutos (y no más de 8 horas) antes de usar.

No utilizar después de la fecha de caducidad.
No caliente la pluma en el microondas, con agua caliente o luz solar directa.
No inyecte la solución si se presenta turbia o descolorida, o tiene partículas.
No utilice la pluma si se deja fuera del envase durante más de 8 horas.
No quite la tapa de la aguja en este momento.

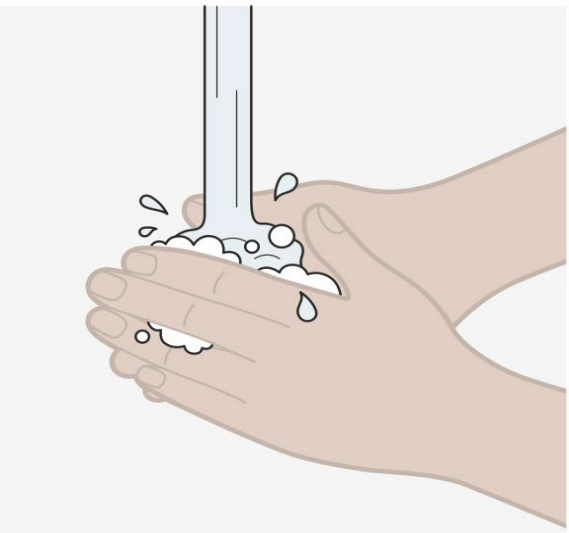
4. Elija el lugar de inyección



- Usted puede inyectar Nucala en sus muslos o abdomen.
- Si otra persona le administra la inyección, puede realizarlo en la parte superior del brazo.
- Si necesita más de una inyección para completar su dosis, entonces deje por lo menos 5 cm de distancia entre cada lugar de inyección.

No inyecte dónde su piel está magullada, sensible, enrojecida o dura.
No inyecte a una distancia inferior a 5 cm de su ombligo.

5. Limpie el lugar de la inyección

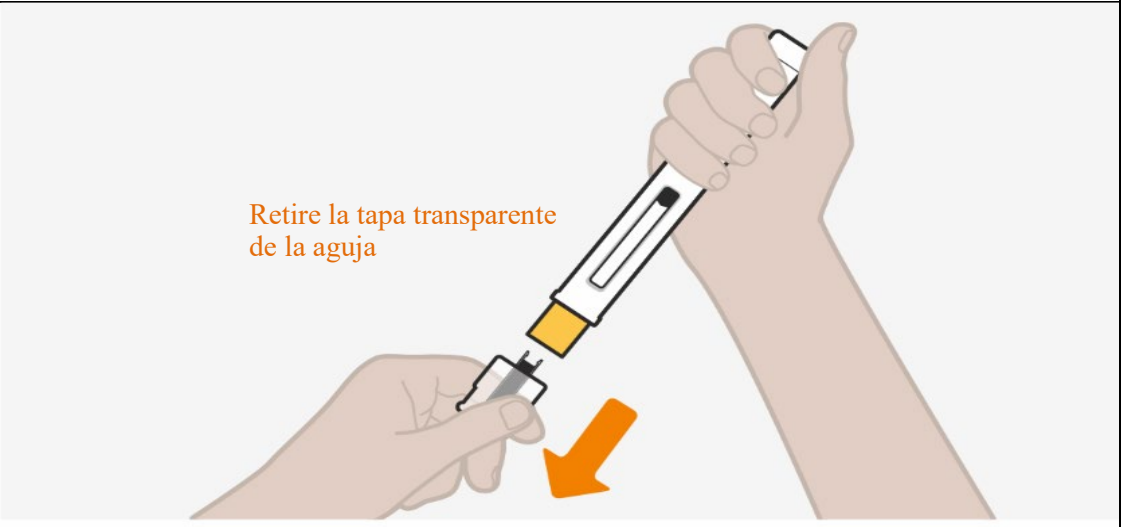


- Lave sus manos con agua y jabón.
- Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol y deje que la piel se seque al aire.

No vuelva a tocar el lugar de la inyección hasta que haya terminado.

Inyectar

6. Retire la tapa transparente de la aguja

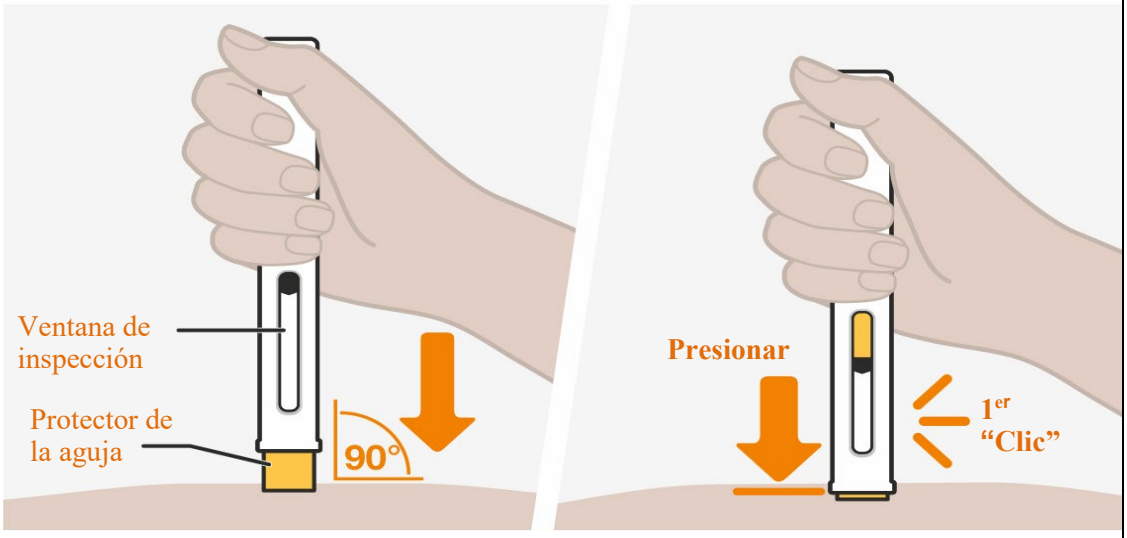


- Retire la tapa transparente de la aguja de la pluma tirando de ella firmemente hacia afuera.
- No se preocupe si ve una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.
- Inyecte directamente después de retirar la tapa de la aguja, y **siempre** dentro de los siguientes 5 minutos.

No toque con los dedos la protección amarilla de la aguja. Esto puede activar la pluma demasiado pronto y puede dañar la aguja.

Después de retirarla, **no** vuelva a colocar la tapa de la aguja en la pluma, ya que puede iniciar la inyección accidentalmente.

7. Comenzar la inyección

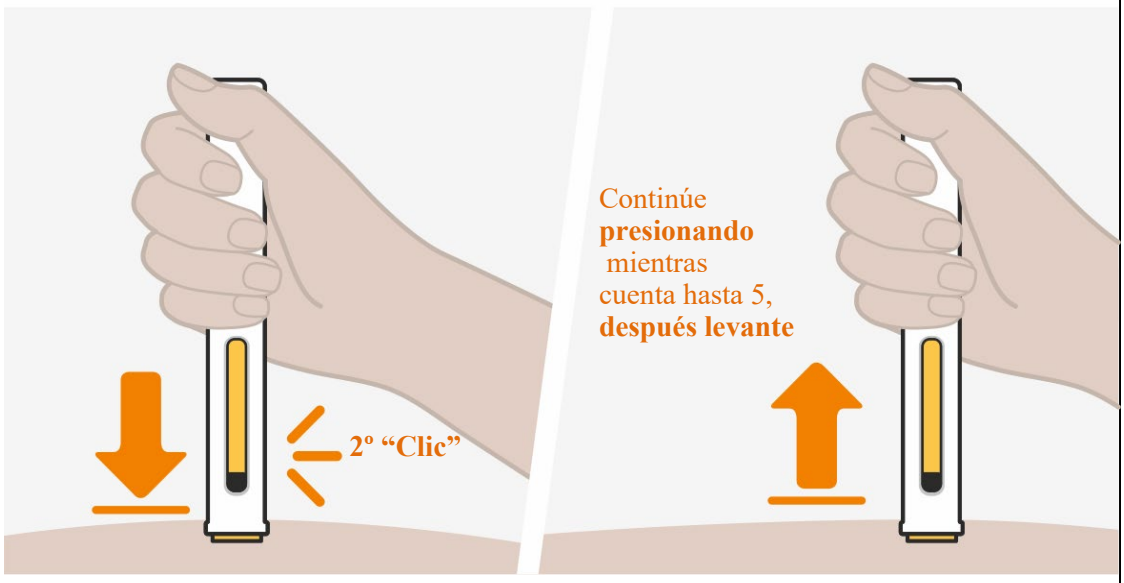


- Mantenga la pluma con la ventana de inspección hacia usted, para que pueda verla, y con el protector amarillo de la aguja hacia abajo.
- Coloque la pluma directamente en el lugar de la inyección con el protector amarillo de la aguja sobre la superficie de la piel, tal y como se muestra en la figura.
- Para comenzar la inyección, presione hacia abajo la pluma hasta el fondo y manténgala presionada contra su piel. El protector amarillo de la aguja se deslizará hacia arriba en la pluma.
- Debería escuchar el primer "clic" para indicar que su inyección ha comenzado.
- El indicador amarillo se moverá hacia abajo a través de la ventana de inspección a medida que reciba su dosis.

No levante la pluma de su piel en este momento, ya que podría no recibir su dosis completa. Completar la inyección puede durar hasta 15 segundos.

No utilice la pluma si el protector amarillo de la aguja no se desliza hacia arriba como se describe. Deséchelo (ver etapa 9), y comience de nuevo con una pluma nueva.

8. Mantenga la pluma en el lugar para completar la inyección



- Mantenga presionada la pluma hasta que escuche el 2º "clic", y el tope y el indicador amarillo hayan dejado de moverse y se llene la ventana de inspección.
- Continúe sosteniendo la pluma en su lugar mientras cuenta hasta 5. Luego levante la pluma de su piel.
- Si **no** escucha el 2º "clic":
  - –Compruebe que la ventana de inspección está llena con el indicador amarillo.
  - –Si no está seguro, mantenga presionada la pluma durante otros 15 segundos para asegurarse de que se ha completado la inyección.

No levante la pluma hasta estar seguro de que ha completado la inyección.

- Es posible que note una pequeña gota de sangre en el lugar de la inyección. Es normal. Si es necesario, presione el área con un algodón o una gasa durante unos momentos.

No se frote en el sitio de la inyección.

Desechar

9. Deseche la pluma utilizada

- Deseche la pluma y la tapa de la aguja utilizadas de acuerdo con la normativa local. Si es necesario, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Mantenga las plumas y tapas de las agujas utilizadas fuera de la vista y del alcance de los niños.**

Prospecto: información para el paciente

Nucala 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
mepolizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nucala y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nucala
3. Cómo usar Nucala
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nucala
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso paso a paso

1. Qué es Nucala y para qué se utiliza

Nucala contiene la sustancia activa **mepolizumab,** un *anticuerpo monoclonal*, un tipo de proteína diseñada para reconocer una sustancia diana específica en el cuerpo. Se utiliza para tratar el **asma grave** y la **GEPA** (Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis) en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años. También se utiliza para tratar la **RSCcPN** (Rinosinusitis Crónica con Pólipos Nasales), **EPOC** (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) y el **SHE** (Síndrome Hipereosinofílico) en adultos.

Mepolizumab, la sustancia activa de Nucala, bloquea una proteína llamada *interleucina-5*. Al bloquear la acción de esta proteína, se limita la producción de eosinófilos por la médula ósea y disminuye el número de eosinófilos en la sangre y los pulmones.

Asma eosinofílica grave

Algunas personas con asma grave tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y pulmones. Esta condición se llama *asma eosinofílica* – el tipo de asma que Nucala puede tratar.

Si usted o su hijo ya están usando medicamentos como inhaladores a dosis altas, pero su asma no está bien controlado por estos medicamentos, Nucala puede reducir el número de ataques de asma.
Si está tomando medicamentos llamados *corticosteroides orales*, Nucala también puede ayudar a reducir la dosis diaria que necesita para controlar su asma.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

La RSCcPN es una enfermedad en la cual las personas tiene demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre, en los tejidos que recubren la nariz y en los senos nasales. Esto puede producir síntomas tales como congestión nasal y pérdida de olfato, así como crecimientos blandos gelatinosos (llamados pólipos nasales) que se forman dentro de la nariz.

Nucala reduce el número de eosinófilos en la sangre y puede reducir el tamaño de sus pólipos, aliviando la congestión nasal y ayudando a prevenir la cirugía de pólipos nasales.
Nucala también puede ayudar a reducir la necesidad de *corticosteroides orales* para controlar sus síntomas.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Algunas personas con EPOC tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y en los pulmones, lo que produce inflamación y engrosamiento de las vías respiratorias. Es una enfermedad crónica que empeora lentamente. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos, molestia en el pecho y expectoración de mucosidad. Nucala reduce el número de eosinófilos en sangre y puede disminuir las exacerbaciones (brotes) de los síntomas de la EPOC.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

La GEPA es una enfermedad en la que las personas tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y los tejidos y además tienen alguna forma de *vasculitis*. Esto significa que hay inflamación en los vasos sanguíneos. Esta enfermedad afecta más comúnmente a los pulmones y los senos nasales, pero a menudo afecta a otros órganos como la piel, el corazón y los riñones.

Nucala puede controlar o retrasar un brote de estos síntomas de GEPA. Este medicamento puede también ayudar a reducir la dosis diaria de *corticosteroides orales* que necesita para controlar sus síntomas.

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es una enfermedad en la que hay un elevado número de *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre. Estas células pueden dañar los órganos del cuerpo, en particular el corazón, pulmones, nervios y la piel.

Nucala ayuda a reducir sus síntomas y previene los brotes. Si está tomando medicamentos conocidos comúnmente como *corticosteroides orales*, Nucala también puede ayudar a reducir la dosis diaria que necesita para controlar sus síntomas y brotes de SHE.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nucala

No use Nucala:
- si es **alérgico** a mepolizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

  ➔ **Consulte con su médico** si piensa que esto le aplica.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Empeoramiento del asma o EPOC
Algunas personas tienen efectos adversos relacionados con el asma o EPOC, o su asma o EPOC puede empeorar durante el tratamiento con Nucala.

➔ **Consulte con su médico o enfermero** si el asma o EPOC permanece no controlado, o empeora, tras comenzar el tratamiento con Nucala.

Reacciones alérgicas y en el lugar de la inyección
Los medicamentos de este tipo *(anticuerpos monoclonales)* pueden causar reacciones alérgicas graves cuando se inyectan en el cuerpo (ver sección 4, "Posibles efectos adversos").
Si ha tenido alguna vez una reacción similar a cualquier inyección o medicamento:

➔ **Consulte con su médico** antes de que le administren Nucala.

Infecciones parasitarias
Nucala puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección parasitaria, se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con Nucala. Si vive en una zona donde estas infecciones son comunes o si va a viajar a una de estas zonas:

➔ **Consulte con su médico** si piensa que alguna de estas circunstancias le aplican.

Niños y adolescentes

Asma eosinofílica grave

La jeringa precargada no está indicada para el uso en **niños menores de 12 años** para el tratamiento del asma eosinofílica grave.
Para niños de 6-11 años, consulte con su médico que le prescribirá la dosis recomendada de Nucala que será administrada por un enfermero o médico.

RSCcPN, EPOC y SHE

Este medicamento no está indicado para el uso en **niños o adolescentes menores de 18 años** para el tratamiento de la RSCcPN, EPOC o SHE.

GEPA

Este medicamento no está indicado para el uso en **niños menores de 6 años** para el tratamiento de GEPA.

Otros medicamentos y Nucala
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Otros medicamentos para el asma, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE

✘ Una vez que haya comenzado el tratamiento con Nucala, **no deje de tomar de forma repentina** los medicamentos que venía tomando para prevenir su asma, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE. Estos medicamentos (especialmente los llamados *corticosteroides orales*) se deben dejar de tomar gradualmente, bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Nucala.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si los componentes de Nucala pueden pasar a la leche materna. **Si está en periodo de lactancia, debe consultar con su médico** antes de utilizar Nucala.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que los posibles efectos secundarios de Nucala afecten a su capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Nucala contiene polisorbato
Este medicamento contiene 0,2 mg de polisorbato en cada dosis de 100 mg. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Nucala contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Nucala

Nucala se administra mediante una inyección justo bajo su piel (*inyección subcutánea*).

Su médico o enfermero decidirá si usted o su cuidador pueden inyectar Nucala. Si lo consideran apropiado, usted o su cuidador recibirán el entrenamiento para utilizar Nucala de una forma correcta.

En niños entre 6 y 11 años de edad, Nucala debe ser administrado por el médico, enfermero o un cuidador entrenado.

Asma eosinofílica grave

La dosis recomendada en adultos y adolescentes a partir de 12 años es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

RSCcPN

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

EPOC

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

GEPA

La dosis recomendada en adultos y adolescentes a partir de 12 años es de 300 mg. Se administrará 3 inyecciones cada cuatro semanas.

Niños de 6 a 11 años de edad

Niños que pesan 40 kg o más:
La dosis recomendada es de 200 mg. Se administrará 2 inyecciones cada cuatro semanas.

Niños que pesan menos de 40 kg:
La dosis recomendada es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

Los lugares de inyección deben estar al menos a 5 cm de distancia.

SHE

La dosis recomendada en adultos es de 300 mg. Se administrará 3 inyecciones cada cuatro semanas.

Los lugares de inyección deben estar al menos a 5 cm de distancia.

Las instrucciones para el uso de la pluma precargada se proporcionan al final de este prospecto.

Si usa más Nucala del que debe
Consulte con su médico si piensa que puede haberse administrado demasiado Nucala.

Si olvidó una dosis de Nucala
Usted o su cuidador pueden inyectar la siguiente dosis de Nucala tan pronto como lo recuerden. Si no se da cuenta de que se ha olvidado una dosis hasta el momento en que le toca la siguiente, administre únicamente la siguiente dosis tal y como lo tenía planeado. Si no está seguro de qué hacer, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Nucala
No deje de recibir inyecciones de Nucala a menos que su médico se lo indique. Interrumpir o detener el tratamiento con Nucala puede causar que sus síntomas y ataques vuelvan a aparecer.

Si sus síntomas empeoran mientras están administrándole inyecciones de Nucala:

➔ **Avise a su médico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por Nucala son generalmente de leves a moderados, aunque ocasionalmente pueden ser graves.

Reacciones alérgicas
Algunas personas pueden tener reacciones alérgicas o de tipo alérgico. Estas reacciones pueden ser frecuentes (pueden afectar **hasta a 1 de cada 10 personas**). Por lo general ocurren en cuestión de minutos hasta horas después de la inyección, pero a veces los síntomas pueden comenzar incluso varios días después.

Los síntomas pueden incluir:
- opresión en el pecho, tos, dificultad para respirar
- desmayo, mareo, sensación de mareo (debido a una bajada de la tensión arterial)
- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la lengua o la boca
- habones
- erupción

➔ Si piensa que usted (o su hijo) puede estar teniendo una reacción, **busque atención médica inmediatamente.**

Si ha tenido alguna vez una reacción similar a cualquier inyección o medicamento:

➔ **Consulte con su médico** antes de que a usted (o a su hijo) le administren Nucala.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes:
pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- dolor de cabeza

Frecuentes:
pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- infección de pecho cuyos síntomas pueden incluir tos y fiebre (temperatura elevada)
- infección del tracto urinario (sangre en la orina, micción dolorosa y frecuente, fiebre, dolor en la parte baja de la espalda)
- herpes zóster (culebrilla)
- dolor en la parte superior del abdomen (dolor de estómago o molestias en la parte superior del estómago)
- fiebre (temperatura elevada)
- eczema (manchas rojas que pican en la piel)
- reacción en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, picor y sensación de ardor en la piel cerca del lugar donde se puso la inyección)
- dolor de espalda
- artralgia (dolor articular)
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada)

Raros:
pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas
- reacciones alérgicas graves (*anafilaxia*)

➔ Si tiene alguno de estos síntomas, **consulte a su médico o enfermero inmediatamente**.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nucala

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta o en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC)

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La jeringa precargada de Nucala se puede retirar de la nevera y conservar en el embalaje exterior sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 30ºC), protegida de la luz. Desechar si se deja fuera de la nevera más de 7 días.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nucala
El principio activo es mepolizumab.

Cada 1 ml de la jeringa precargada contiene 100 mg de mepolizumab.
Los demás componentes son: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Nucala se presenta en una jeringa precargada de un solo uso como 1 ml de una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido-marrón pálido.

Nucala está disponible en un envase que contiene 1 jeringa precargada, o en un envase múltiple que contiene 3 x 1 jeringas precargadas o 9 x 1 jeringas precargadas.

Titular de la Autorización de Comercialización
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

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

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

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

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

7. Instrucciones de uso paso a paso de Nucala 100 mg jeringa precargada

Administración una vez cada cuatro semanas.

Siga estas instrucciones acerca de cómo usar la jeringa precargada. El incumplimiento de estas instrucciones puede afectar al funcionamiento adecuado de la jeringa precargada. También debe recibir entrenamiento de cómo usar la jeringa precargada. La jeringa precargada de Nucala es solo para usar **debajo de la piel** (subcutáneo).

Cómo conservar Nucala

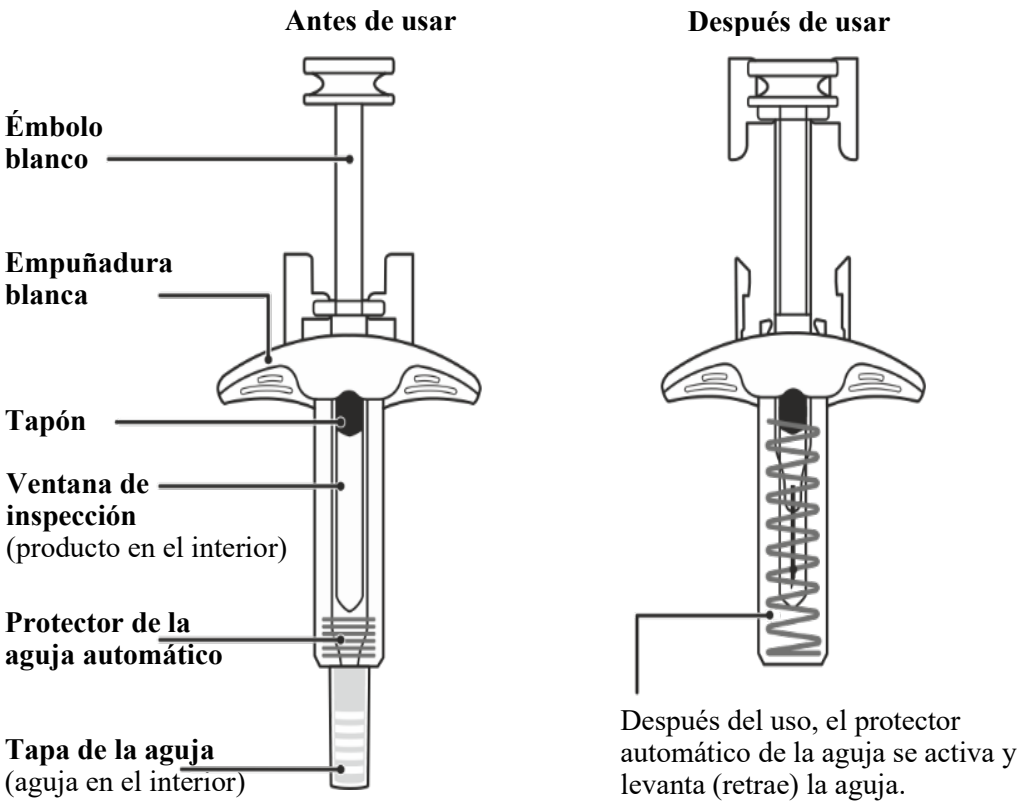
- Mantener refrigerado antes de su uso.
- No congelar.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Si es necesario, la jeringa precargada puede mantenerse a temperatura ambiente, por debajo de 30 ºC durante no más de 7 días, si se conserva en el embalaje original. Con cuidado, desechar la jeringa si se deja fuera de la nevera más de 7 días.
- Conservar por debajo de 30 ºC.

Antes de usar Nucala

La jeringa precargada debe utilizarse solo una vez y luego desecharse.

- **No** comparta su jeringa precargada con otra persona.
- **No** agite la jeringa.
- **No** utilice la jeringa si cae sobre una superficie dura.
- **No** utilice la jeringa si parece estar dañada.
- **No** retire la tapa de la aguja hasta justo antes de su inyección.

Conozca su jeringa precargada



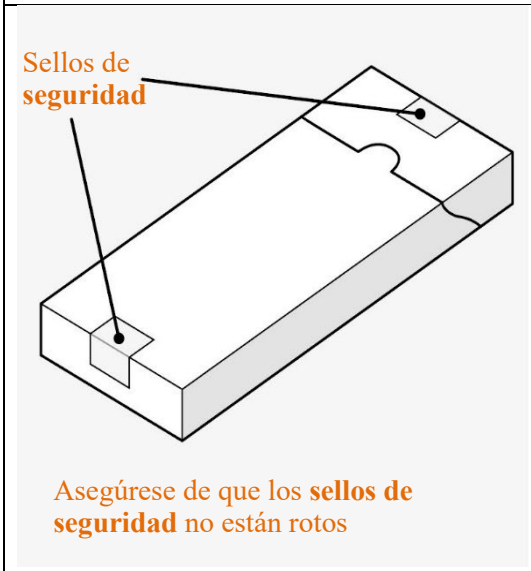
Preparación

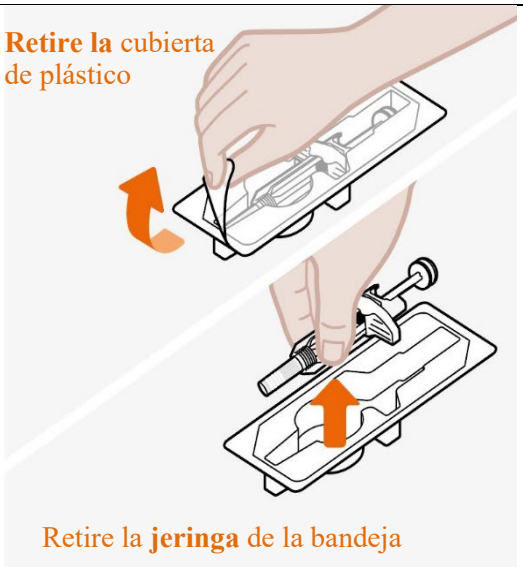
1. Prepare lo que necesite

Encuentre una superficie cómoda, bien iluminada y limpia. Asegúrese de que tiene a su alcance:

- Nucala jeringa precargada
- Toallita con alcohol (no incluida)
- Gasa o algodón (no incluidos)

2. Retire su jeringa precargada

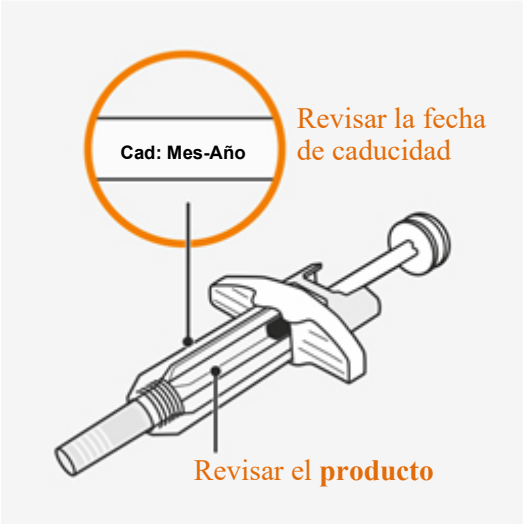




- Saque el estuche de la nevera. Revise que los sellos de seguridad no están rotos.
- Retire la bandeja del estuche.
- Retire la cubierta de plástico de la bandeja.
- Sujetando la jeringa por el centro, sáquela con cuidado de la bandeja.
- Coloque la jeringa sobre una superficie limpia y plana, a temperatura ambiente, lejos de la luz solar directa y fuera del alcance de los niños.

No utilice la jeringa si el sello de seguridad de la caja está roto.
No quite la tapa de la aguja en este momento.

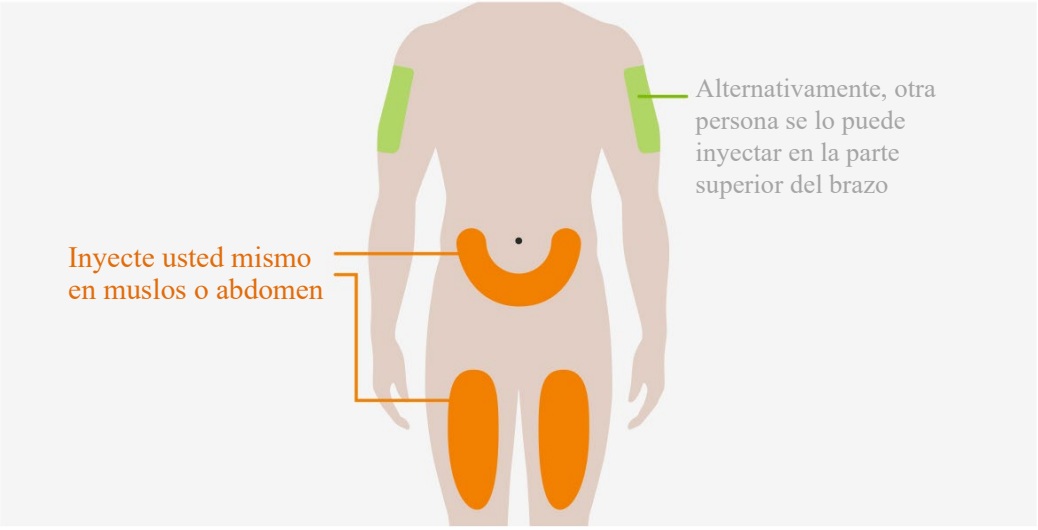
3. Inspeccionar y esperar 30 minutos antes de su uso



- Revise la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa.
- Observe en la ventana de inspección si el líquido es transparente (libre de partículas y turbidez) y de incoloro a amarillo pálido-marrón pálido.
- Es normal ver una o más burbujas de aire.
- Espere 30 minutos (y no más de 8 horas) antes de usar.

No utilizar después de la fecha de caducidad.
No caliente la jeringa en el microondas, con agua caliente o luz solar directa.
No inyecte la solución si se presenta turbia o descolorida, o tiene partículas.
No utilice la jeringa si se deja fuera del envase durante más de 8 horas.
No quite la tapa de la aguja en este momento.

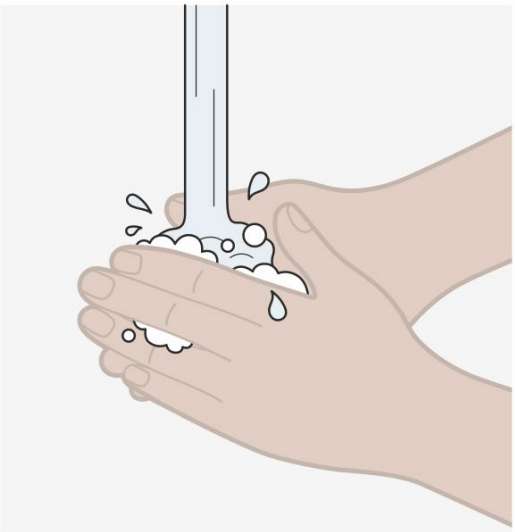
4. Elija el lugar de inyección

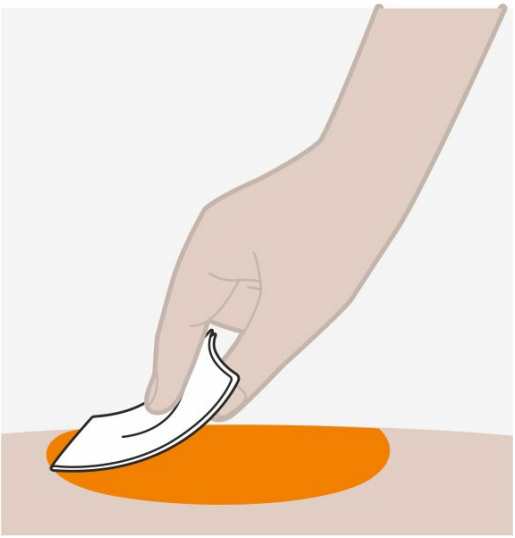


- Usted puede inyectar Nucala en sus muslos o abdomen.
- Si otra persona le administra la inyección, puede realizarlo en la parte superior del brazo.
- Si necesita más de una inyección para completar su dosis, entonces deje por lo menos 5 cm de distancia entre cada lugar de inyección.

No inyecte dónde su piel está magullada, sensible, enrojecida o dura.
No inyecte a una distancia inferior a los 5 cm de su ombligo.

5. Limpie el lugar de la inyección





- Lave sus manos con agua y jabón.

- Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol y deje que la piel se seque al aire.

No vuelva a tocar el lugar de la inyección hasta que haya terminado.

Inyectar

6. Retire la tapa de la aguja

- Retire la tapa de la aguja de la jeringa tirando de ella firmemente hacia fuera, alejando la mano del extremo de la aguja (como se muestra). Es posible que tenga que tirar de la tapa de la aguja con bastante firmeza para retirarlo.
- **No** se preocupe si ve una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.
- Inyecte directamente después de retirar la tapa de la aguja, y **siempre** dentro de los siguientes 5 minutos.

No deje que la aguja toque ninguna superficie.

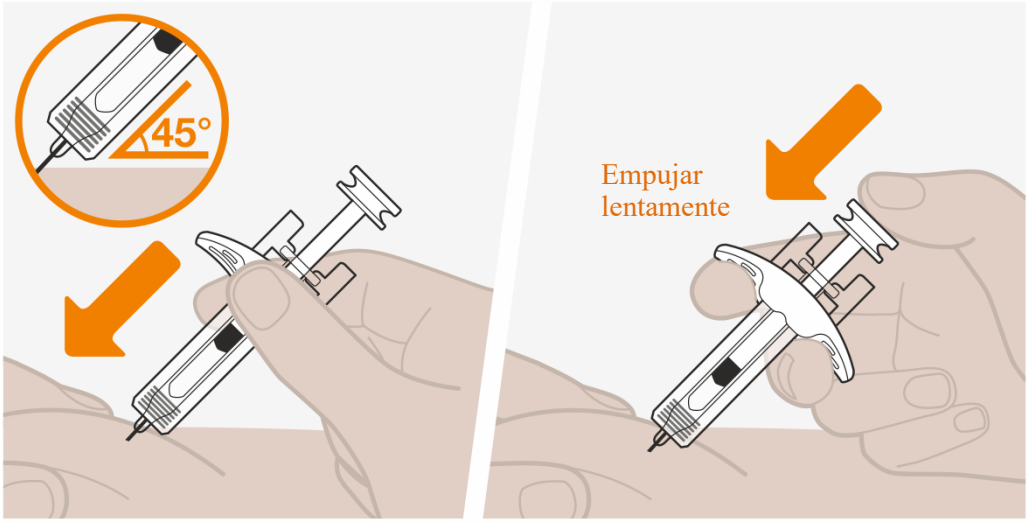
No toque la aguja.

No toque el émbolo en esta etapa, ya que accidentalmente puede expulsar el líquido y no recibiría la dosis completa.

No expulsar ninguna burbuja de aire de la jeringa.

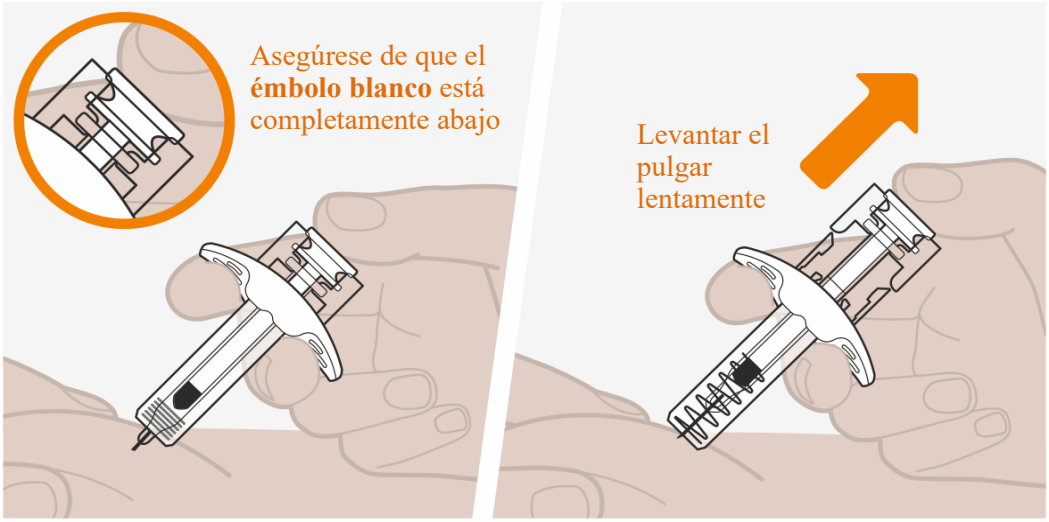
No vuelva a colocar la tapa de la aguja en la jeringa. Esto podría dañar la aguja.

7. Comenzar la inyección



- Use su mano libre para pellizcar la piel alrededor del sitio de la inyección. Mantenga la piel pellizcada a lo largo de su inyección.
- Inserte toda la aguja en la piel pellizcada en un ángulo de 45°, como se muestra.
- Mueva el pulgar hacia el émbolo y coloque los dedos en la empuñadura blanca, como se muestra.
- Presione lentamente el émbolo para inyectar su dosis completa.

8. Complete su inyección



- Asegúrese de presionar el émbolo hasta el fondo, hasta que el tapón llegue a la parte inferior de la jeringa y se inyecte toda la solución.
- Levante lentamente su pulgar hacia arriba. Esto permitirá que el émbolo se levante y la aguja se retraiga (suba) hacia el cuerpo de la jeringa.
- Una vez completado, suelte la piel pellizcada.
- Es posible que note una pequeña gota de sangre en el lugar de la inyección. Es normal. Si es necesario, presione el área con un algodón o una gasa durante unos momentos.

- **No** vuelva a colocar la tapa de la aguja en la jeringa.
- **No** se frote en el sitio de la inyección.

Desechar

9. Deseche la jeringa utilizada

- Deseche la jeringa y la tapa de la aguja utilizadas de acuerdo con la normativa local. Si es necesario, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Mantenga las jeringas y tapas de las agujas utilizadas fuera de la vista y del alcance de los niños.**

Prospecto: información para el paciente

Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
mepolizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si el niño experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nucala y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nucala
3. Cómo usar Nucala
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nucala
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso paso a paso

1. Qué es Nucala y para qué se utiliza

Nucala contiene la sustancia activa **mepolizumab,** un *anticuerpo monoclonal*, un tipo de proteína diseñada para reconocer una sustancia diana específica en el cuerpo. Se utiliza para tratar el **asma grave** en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años.

Algunas personas con asma grave tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y pulmones. Esta condición se llama *asma eosinofílica* – el tipo de asma que Nucala puede tratar.

Si el niño ya están usando medicamentos como inhaladores a dosis altas, pero su asma no está bien controlado por estos medicamentos, Nucala puede reducir el número de ataques de asma.
Si el niño está tomando medicamentos llamados *corticosteroides orales*, Nucala también puede ayudar a reducir la dosis diaria que necesita para controlar su asma.

Mepolizumab, la sustancia activa de Nucala, bloquea una proteína llamada *interleucina-5*. Al bloquear la acción de esta proteína, se limita la producción de eosinófilos por la médula ósea y disminuye el número de eosinófilos en la sangre y los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nucala

No use Nucala:
- si el niño que está a su cargo es **alérgico** a mepolizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

  ➔ **Consulte con su médico** si piensa que esto le aplica al niño.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Empeoramiento del asma
Algunas personas tienen efectos adversos relacionados con el asma, o su asma puede empeorar durante el tratamiento con Nucala.

➔ **Consulte con su médico o enfermero** si el asma del niño permanece no controlado, o empeora, tras comenzar el tratamiento con Nucala.

Reacciones alérgicas y en el lugar de la inyección
Los medicamentos de este tipo *(anticuerpos monoclonales)* pueden causar reacciones alérgicas graves cuando se inyectan en el cuerpo (ver sección 4, "Posibles efectos adversos").

Si el niño ha tenido alguna vez una reacción similar a cualquier inyección o medicamento:

➔ **Consulte con su médico** antes de administrarle Nucala.

Infecciones parasitarias
Nucala puede debilitar la resistencia del niño a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tienen una infección parasitaria; se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con Nucala. Si viven en una zona donde estas infecciones son comunes o si van a viajar a una de estas zonas:

➔ **Consulte con su médico** si piensa que alguna de estas circunstancias le aplican al niño.

Niños y adolescentes
Este medicamento no está destinado para su uso en **niños menores de 6 años.**

Otros medicamentos y Nucala
Informe a su médico si el niño está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Otros medicamentos para el asma

✘ Una vez que haya comenzado el tratamiento con Nucala, **no deje de darle al niño de forma repentina** los medicamentos que venía tomando para prevenir su asma. Estos medicamentos (especialmente los llamados *corticosteroides orales*) se deben dejar de tomar gradualmente, bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Nucala.

Embarazo y lactancia
Las pacientes que están embarazadas, creen que podrían estar embarazadan o tienen intención de quedarse embarazadas, deben **consultar a su médico** antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si los componentes de Nucala pueden pasar a la leche materna. **Las pacientes que están en periodo de lactancia, deben consultar con su médico** antes de utilizar Nucala.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que los posibles efectos secundarios de Nucala afecten a su capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Nucala contiene polisorbato
Este medicamento contiene 0,08 mg de polisorbato en cada dosis de 40 mg. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Nucala contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 40 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Nucala

Nucala se administra mediante una inyección justo bajo la piel (*inyección subcutánea*).

Su médico o enfermero decidirá si usted puede inyectar Nucala al niño que está a su cargo. Si lo consideran apropiado, recibirá el entrenamiento para utilizar Nucala de una forma correcta.

La dosis recomendada para niños de 6 a 11 años es de 40 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

En el otro lado del prospecto puede encontrar las Instrucciones de uso de la jeringa precargada.

Si usa más Nucala del que debe
Consulte con su médico si piensa que se puede haber administrado demasiado Nucala.

Si olvidó una dosis de Nucala
Usted puede inyectar la siguiente dosis de Nucala tan pronto como lo recuerde. Si no se da cuenta de que se ha olvidado una dosis hasta el momento en que le toca la siguiente, administre únicamente la siguiente dosis tal y como lo tenía planeado. Si no está seguro de qué hacer, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Nucala
No deje de administrar inyecciones de Nucala a menos que su médico se lo indique. Interrumpir o detener el tratamiento con Nucala puede causar que los síntomas y ataques de asma vuelvan a aparecer en el niño.

Si los síntomas de asma del niño empeoran mientras se le administra inyecciones de Nucala:

➔ **Avise a su médico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por Nucala son generalmente de leves a moderados, aunque ocasionalmente pueden ser graves.

Reacciones alérgicas
Algunas personas pueden tener reacciones alérgicas o de tipo alérgico. Estas reacciones pueden ser frecuentes (pueden afectar **hasta a 1 de cada 10 personas**). Por lo general ocurren en cuestión de minutos hasta horas después de la inyección, pero a veces los síntomas pueden comenzar incluso varios días después.

Los síntomas pueden incluir:
- opresión en el pecho, tos, dificultad para respirar
- desmayo, mareo, sensación de mareo (debido a una bajada de la tensión arterial)
- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la lengua o la boca.
- habones
- erupción

➔ Si piensa que el niño puede estar teniendo una reacción, **busque atención médica inmediatamente.**

Si el niño ha tenido alguna vez una reacción similar a cualquier inyección o medicamento:

➔ **Consulte con su médico** antes de administrar Nucala al niño.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes:
pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- dolor de cabeza

Frecuentes:
pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas
- infección de pecho cuyos síntomas pueden incluir tos y fiebre (temperatura elevada)
- infección del tracto urinario (sangre en la orina, micción dolorosa y frecuente, fiebre, dolor en la parte baja de la espalda)
- dolor en la parte superior del abdomen (dolor de estómago o molestias en la parte superior del estómago)
- fiebre (temperatura elevada)
- eczema (manchas rojas que pican en la piel)
- reacción en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, picor y sensación de ardor en la piel cerca del lugar donde se puso la inyección)
- dolor de espalda
- artralgia (dolor articular)
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada)

Poco frecuentes:
pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas
- herpes zóster (culebrilla)

Raros:
pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas
- reacciones alérgicas graves (*anafilaxia*)

➔ Si el niño tiene alguno de estos síntomas, **consulte a su médico o enfermero inmediatamente**.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nucala

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta o en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC)

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La jeringa precargada de Nucala se puede retirar de la nevera y conservada en el embalaje exterior sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 30 ºC), protegida de la luz. Desechar si se deja fuera de la nevera más de 7 días.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nucala
El principio activo es mepolizumab.

Cada 0,4 ml de la jeringa precargada contiene 40 mg de mepolizumab.
Los demás componentes son: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, polisorbato 80 (E 433), edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Nucala se presenta en una jeringa precargada de un solo uso como 0,4 ml de una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido-marrón pálido.

Nucala está disponible en un envase que contiene 1 jeringa precargada, o en un envase múltiple que contiene 3 x 1 jeringas precargadas.

Titular de la Autorización de Comercialización
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

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

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

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

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

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

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

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

7. Instrucciones de uso paso a paso de Nucala 40 mg jeringa precargada

Administración una vez cada cuatro semanas.

Siga estas instrucciones acerca de cómo usar la jeringa precargada. El incumplimiento de estas instrucciones puede afectar al funcionamiento adecuado de la jeringa precargada. También debe recibir entrenamiento de cómo usar la jeringa precargada. La jeringa precargada de Nucala es solo para usar **debajo de la piel** (subcutáneo).

Cómo conservar Nucala

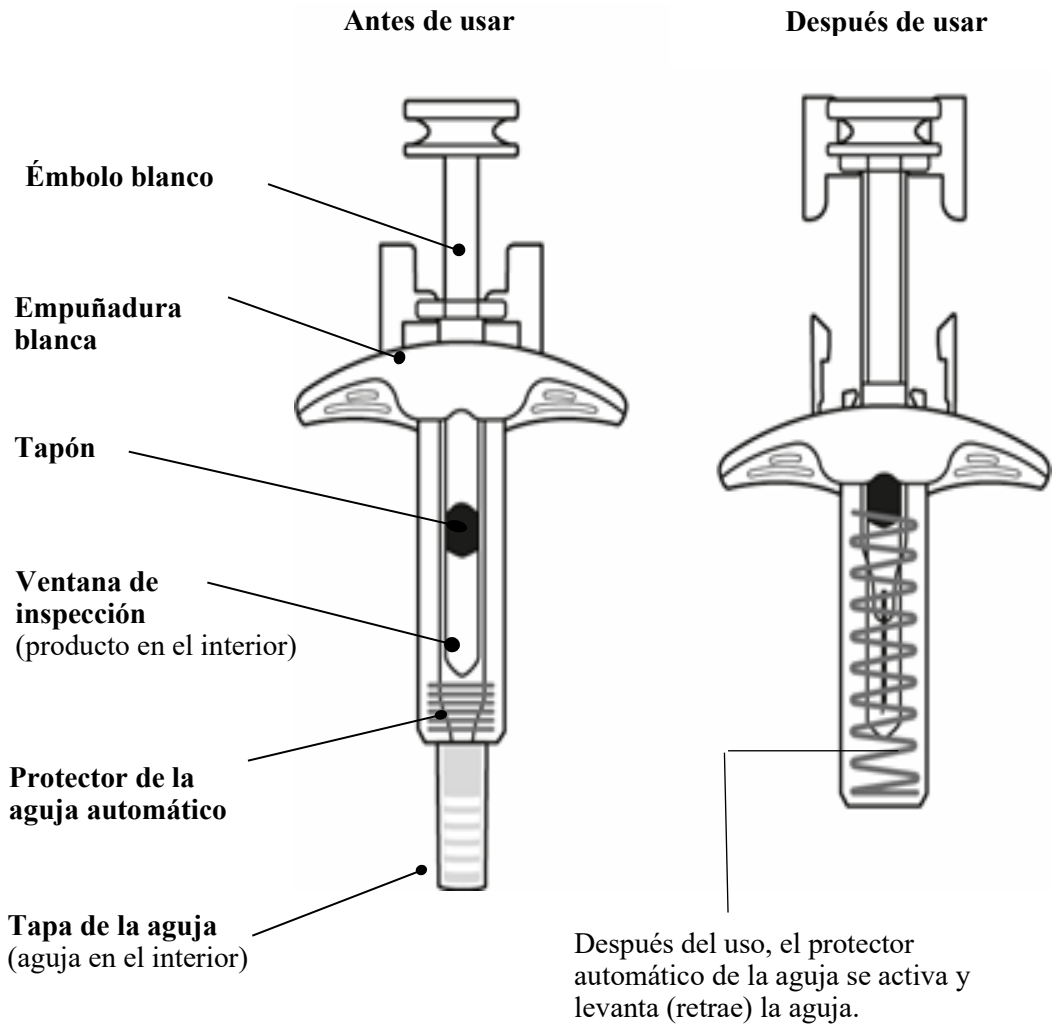
- Mantener refrigerado antes de su uso.
- No congelar.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Si es necesario, la jeringa precargada puede mantenerse a temperatura ambiente, por debajo de 30 ºC durante no más de 7 días, si se conserva en el embalaje original. Con cuidado, desechar la jeringa si se deja fuera de la nevera más de 7 días.
- Conservar por debajo de 30 ºC.

Antes de usar Nucala

La jeringa precargada debe utilizarse solo una vez y luego desecharse.

- **No** comparta su jeringa precargada con otra persona.
- **No** agite la jeringa.
- **No** utilice la jeringa si cae sobre una superficie dura.
- **No** utilice la jeringa si parece estar dañada.
- **No** retire la tapa de la aguja hasta justo antes de su inyección.

Conozca su jeringa precargada



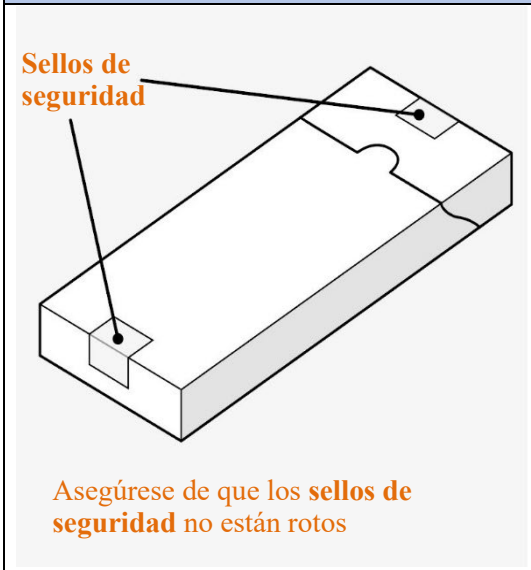
Preparación

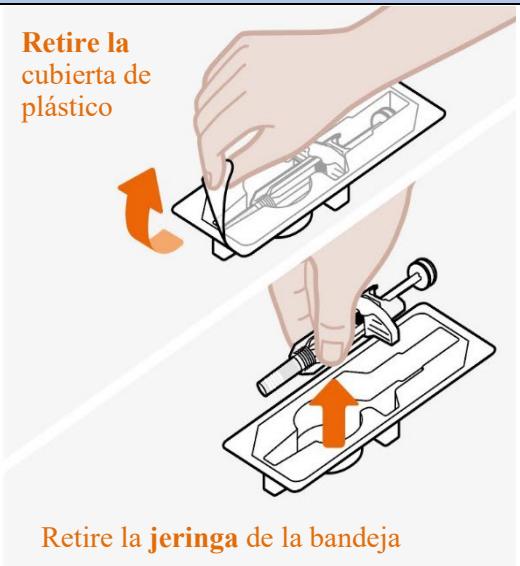
1. Prepare lo que necesite

Encuentre una superficie cómoda, bien iluminada y limpia. Asegúrese de que tiene a su alcance:

- Nucala jeringa precargada
- Toallita con alcohol (no incluida)
- Gasa o algodón (no incluidos)

2. Retire su jeringa precargada





- Saque el estuche de la nevera. Revise que los sellos de seguridad no están rotos.
- Retire la bandeja del estuche.
- Retire la cubierta de plástico de la bandeja.
- Sujetando la jeringa por el centro, sáquela con cuidado de la bandeja.
- Coloque la jeringa sobre una superficie limpia y plana, a temperatura ambiente, lejos de la luz solar directa y fuera del alcance de los niños.

No utilice la jeringa si el sello de seguridad de la caja está roto.
No quite la tapa de la aguja en este momento.

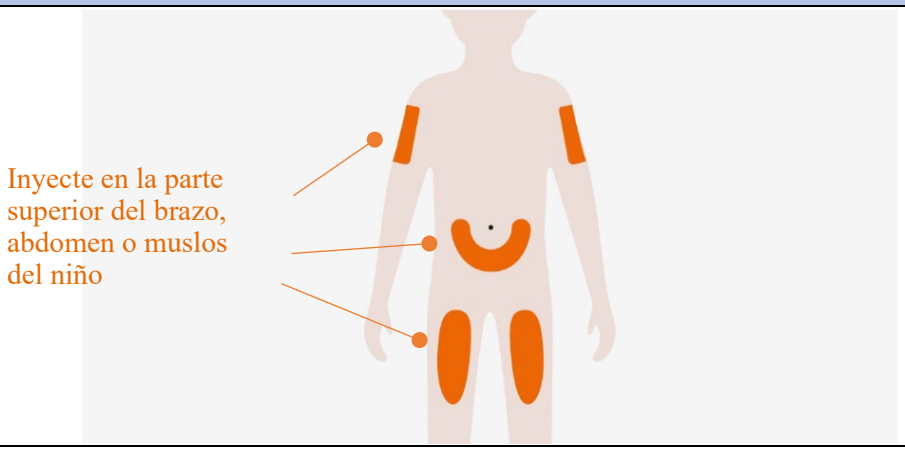
3. Inspeccionar y esperar 30 minutos antes de su uso

- Revise la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa.
- Observe en la ventana de inspección si el líquido es transparente (libre de partículas y turbidez) y de incoloro a amarillo pálido-marrón pálido.
- Es normal ver una o más burbujas de aire.
- Espere 30 minutos (y no más de 8 horas) antes de usar.

No utilizar después de la fecha de caducidad.
No caliente la jeringa en el microondas, con agua caliente o luz solar directa.
No inyecte la solución si se presenta turbia o descolorida, o tiene partículas.
No utilice la jeringa si se deja fuera del envase durante más de 8 horas.

No quite la tapa de la aguja en este momento.

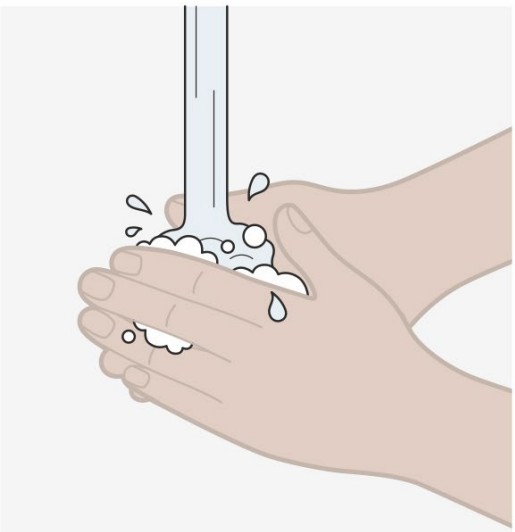
4. Elija el lugar de inyección

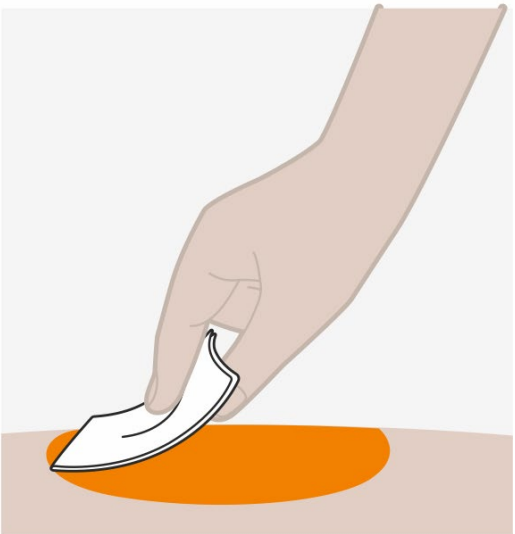


- Usted puede inyectar Nucala en la parte superior del brazo, abdomen o muslos del niño que está a su cargo.

No inyecte dónde la piel está magullada, sensible, enrojecida o dura.
No inyecte a una distancia inferior a los 5 cm del ombligo.

5. Limpie el lugar de la inyección





- Lave sus manos con agua y jabón.

- Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol y deje que la piel se seque al aire.

No vuelva a tocar el lugar de la inyección hasta que haya terminado.

Inyectar

6. Retire la tapa de la aguja

- Retire la tapa de la aguja de la jeringa tirando de ella firmemente hacia fuera, alejando la mano del extremo de la aguja (como se muestra). Es posible que tenga que tirar de la tapa de la aguja con bastante firmeza para retirarlo.
- **No** se preocupe si ve una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.
- Inyecte directamente después de retirar la tapa de la aguja, y **siempre** dentro de los siguientes 5 minutos.

No deje que la aguja toque ninguna superficie.

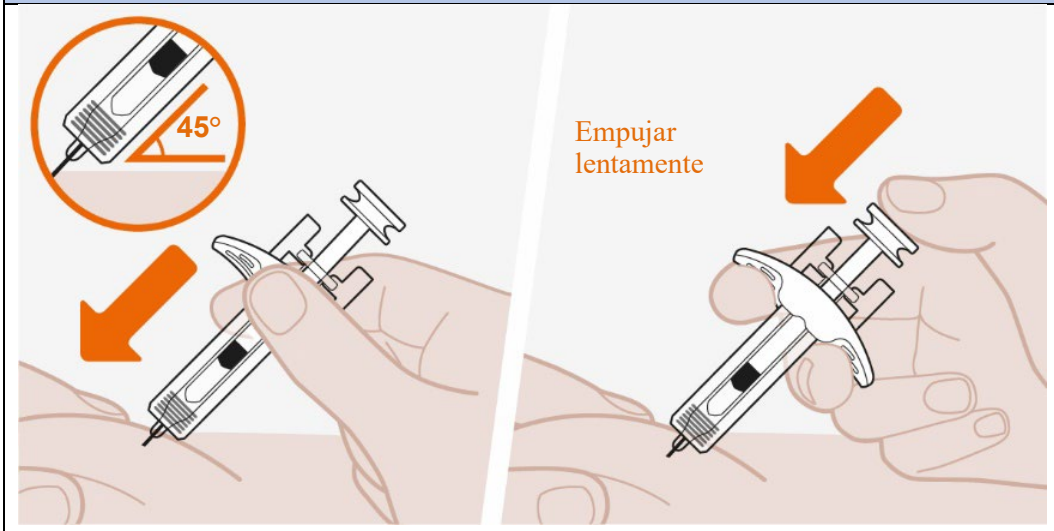
No toque la aguja.

No toque el émbolo en esta etapa, ya que accidentalmente puede expulsar el líquido y no recibiría la dosis completa.

No expulsar ninguna burbuja de aire de la jeringa.

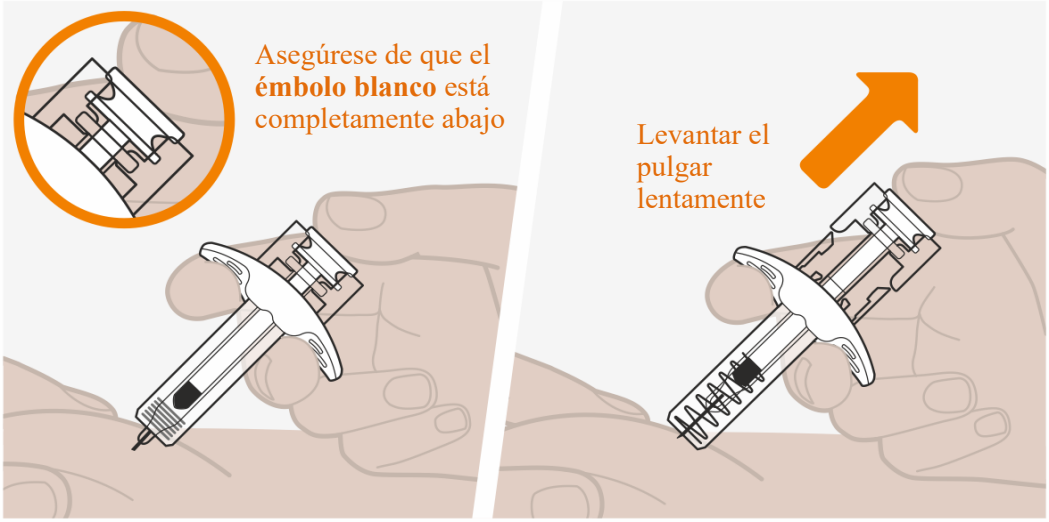
No vuelva a colocar la tapa de la aguja en la jeringa. Esto podría dañar la aguja.

7. Comenzar la inyección



- Use su mano libre para pellizcar la piel alrededor del sitio de la inyección. Mantenga la piel pellizcada a lo largo de la inyección.
- Inserte toda la aguja en la piel pellizcada en un ángulo de 45°, como se muestra.
- Mueva el pulgar hacia el émbolo y coloque los dedos en la empuñadura blanca, como se muestra.
- Presione lentamente el émbolo para inyectar su dosis completa.

8. Complete su inyección



- Asegúrese de presionar el émbolo hasta el fondo, hasta que el tapón llegue a la parte inferior de la jeringa y se inyecte toda la solución.
- Levante lentamente su pulgar hacia arriba. Esto permitirá que el émbolo se levante y la aguja se retraiga (suba) hacia el cuerpo de la jeringa.
- Una vez completado, suelte la piel pellizcada.

- Es posible que note una pequeña gota de sangre en el lugar de la inyección. Es normal. Si es necesario, presione el área con un algodón o una gasa durante unos momentos.
- **No** vuelva a colocar la tapa de la aguja en la jeringa.
- **No** se frote en el sitio de la inyección.

Desechar

9. Deseche la jeringa utilizada

- Deseche la jeringa y la tapa de la aguja utilizadas de acuerdo con la normativa local. Si es necesario, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Mantenga las jeringas y tapas de las agujas utilizadas fuera de la vista y del alcance de los niños.**

Prospecto: información para el usuario

Nucala 100 mg polvo para solución inyectable
mepolizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nucala y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nucala
3. Cómo usar Nucala
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nucala
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso paso a paso

1. Qué es Nucala y para qué se utiliza

Nucala contiene la sustancia activa **mepolizumab,** *un anticuerpo monoclonal.* Mepolizumab es un tipo de proteína diseñada para reconocer una sustancia diana específica en el cuerpo. Se utiliza para tratar el **asma grave** y la **GEPA** (Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis) en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años**.** También se utiliza para tratar la **RSCcPN** (Rinosinusitis Crónica con Pólipos Nasales), **EPOC** (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) y el **SHE** (Síndrome Hipereosinofílico) en adultos.

Mepolizumab, la sustancia activa de Nucala, bloquea una proteína llamada *interleucina-5*. Al bloquear la acción de esta proteína, se limita la producción de eosinófilos por la médula ósea y disminuye el número de eosinófilos en la sangre y los pulmones.

Asma eosinofílica grave

Algunas personas con asma grave tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y pulmones. Esta condición se llama *asma eosinofílica* - el tipo de asma que Nucala puede tratar.

Si usted o su hijo ya están usando medicamentos como inhaladores a dosis altas, pero su asma no está bien controlado por estos medicamentos, Nucala puede reducir el número de ataques de asma.
Si está tomando medicamentos llamados *corticosteroides orales*, Nucala también puede ayudar a reducir la dosis diaria que necesita para controlar su asma.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

La RSCcPN es una enfermedad en la cual las personas tiene demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre, en los tejidos que recubren la nariz y en los senos nasales. Esto puede producir síntomas tales como congestión nasal y pérdida de olfato, así como crecimientos blandos gelatinosos (llamados pólipos nasales) que se forman dentro de la nariz.

Nucala reduce el número de eosinófilos en la sangre y puede reducir el tamaño de sus pólipos, aliviando la congestión nasal y ayudando a prevenir la cirugía de pólipos nasales.
Nucala también puede ayudar a reducir la necesidad de *corticosteroides orales* para controlar sus síntomas.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Algunas personas con EPOC tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y en los pulmones, lo que produce inflamación y engrosamiento de las vías respiratorias. Es una enfermedad crónica que empeora lentamente. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos, molestia en el pecho y expectoración de mucosidad. Nucala reduce el número de eosinófilos en sangre y puede disminuir las exacerbaciones (brotes) de los síntomas de la EPOC.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

La GEPA es una enfermedad en la que las personas tienen demasiados *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre y los tejidos y además tienen alguna forma de *vasculitis*. Esto significa que hay inflamación en los vasos sanguíneos. Esta enfermedad afecta más comúnmente a los pulmones y los senos nasales, pero a menudo afecta a otros órganos como la piel, el corazón y los riñones.

Nucala puede controlar o retrasar un brote de estos síntomas de GEPA. Este medicamento puede también ayudar a reducir la dosis diaria de *corticosteroides orales* que necesita para controlar sus síntomas.

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es una enfermedad en la que hay un elevado número de *eosinófilos* (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre. Estas células pueden dañar los órganos del cuerpo, en particular el corazón, pulmones, nervios y la piel.

Nucala ayuda a reducir sus síntomas y previene los brotes. Si está tomando medicamentos conocidos comúnmente como *corticosteroides orales*, Nucala también puede ayudar a reducir la dosis diaria que necesita para controlar sus síntomas y brotes de SHE.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nucala

No use Nucala:
- si es **alérgico** a mepolizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
  - ➔ **Consulte con su médico** si piensa que esto le aplica.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Empeoramiento del asma o EPOC
Algunas personas tienen efectos adversos relacionados con el asma o EPOC, o su asma o EPOC puede empeorar durante el tratamiento con Nucala.
- ➔ **Consulte con su médico o enfermero** si el asma o EPOC permanece no controlado, o empeora, tras comenzar el tratamiento con Nucala.

Reacciones alérgicas y en el lugar de la inyección
Los medicamentos de este tipo *(anticuerpos monoclonales)* pueden causar reacciones alérgicas graves cuando se inyectan en el cuerpo (ver sección 4, "Posibles efectos adversos").

Si ha tenido alguna vez una reacción similar a cualquier inyección o medicamento,

➔ **Consulte con su médico antes de que le administren Nucala.**

Infecciones parasitarias
Nucala puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección parasitaria, se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con Nucala. Si vive en una zona donde estas infecciones son comunes o si va a viajar a una de estas zonas:

➔ **Consulte con su médico** si piensa que alguna de estas circunstancias le aplican.

Niños

Asma eosinofílica grave y GEPA

El uso de este medicamento no está indicado en **niños menores de 6 años de edad** para el tratamiento del asma eosinofílica grave o GEPA.

RSCcPN, EPOC y SHE

Este medicamento no está indicado para el uso en **niños o adolescentes menores de 18 años** para el tratamiento de la RSCcPN, EPOC o SHE.

Otros medicamentos y Nucala
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Otros medicamentos para el asma, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE

✘ Una vez que haya comenzado el tratamiento con Nucala, **no deje de tomar de forma repentina** los medicamentos que venía tomando para prevenir su asma, RSCcPN, EPOC, GEPA o SHE. Estos medicamentos (especialmente los llamados *corticosteroides orales*) se deben dejar de tomar gradualmente, bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Nucala.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si los componentes de Nucala pueden pasar a la leche materna. **Si está en periodo de lactancia, debe consultar con su médico** antes de utilizar Nucala.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que los posibles efectos secundarios de Nucala afecten a su capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Nucala contiene polisorbato
Este medicamento contiene 0,74 mg de polisorbato en cada dosis de 100 mg. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Nucala contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Nucala

Nucala le será administrado por su médico, enfermero o profesional sanitario mediante una inyección justo bajo su piel (inyección subcutánea).

Asma eosinofílica grave

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

La dosis recomendada en adultos y adolescentes es de 100 mg. Se le administrará una inyección cada cuatro semanas.

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada es de 40 mg. Se le administrará una inyección cada cuatro semanas.

RSCcPN

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

EPOC

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

GEPA

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

La dosis recomendada en adultos y adolescentes es de 300 mg. Se administrará 3 inyecciones cada cuatro semanas.

Niños de 6 a 11 años

Niños que pesan 40 kg o más:
La dosis recomendada es de 200 mg. Se administrará 2 inyecciones cada cuatro semanas.

Niños que pesan menos de 40 kg:
La dosis recomendada es de 100 mg. Se administrará 1 inyección cada cuatro semanas.

Los lugares de inyección deben estar al menos a 5 cm de distancia.

SHE

La dosis recomendada en adultos es de 300 mg. Se administrará 3 inyecciones cada cuatro semanas.

Los lugares de inyección deben estar al menos a 5 cm de distancia.

Si olvidó una dosis de Nucala
Contacte con su médico u hospital tan pronto como le sea posible para reprogramar su cita.

Si interrumpe el tratamiento con Nucala
No deje de recibir inyecciones de Nucala a menos que su médico se lo indique. Interrumpir o detener el tratamiento con Nucala puede causar que sus síntomas y ataques vuelvan a aparecer.

Si sus síntomas empeoran mientras están administrándole inyecciones de Nucala:
➔ **Avise a su médico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por Nucala son generalmente de leves a moderados, aunque ocasionalmente pueden ser graves.

Reacciones alérgicas
Algunas personas pueden tener reacciones alérgicas o de tipo alérgico. Estas reacciones pueden ser frecuentes (pueden afectar **hasta a 1 de cada 10 personas**). Por lo general ocurren en cuestión de minutos hasta horas después de la inyección, pero a veces los síntomas pueden comenzar incluso varios días después.

Los síntomas pueden incluir:
- opresión en el pecho, tos, dificultad para respirar
- desmayo, mareo, sensación de mareo (debido a una bajada de la tensión arterial)
- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la lengua o la boca.
- habones
- erupción

➔ Si piensa que usted (o su hijo) puede estar teniendo una reacción, **busque atención médica inmediatamente.**

Si usted (o su hijo) ha tenido alguna vez una reacción similar a alguna inyección o medicamento,

➔ **Consulte con su médico** antes de que le administren Nucala.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes:
pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- dolor de cabeza

Frecuentes:
pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas
- infección de pecho cuyos síntomas pueden incluir tos y fiebre (temperatura elevada)
- infección del tracto urinario (sangre en la orina, micción dolorosa y frecuente, fiebre, dolor en la parte baja de la espalda)
- herpes zóster (culebrilla)
- dolor en la parte superior del abdomen (dolor de estómago o molestias en la parte superior del estómago)
- fiebre (temperatura elevada)
- eczema (manchas rojas que pican en la piel)
- reacción en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, picor y sensación de ardor en la piel cerca del lugar donde se puso la inyección)
- dolor de espalda
- artralgia (dolor articular)
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada)

Raros:

pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas

- reacciones alérgicas graves (*anafilaxia*)

➔ Si tiene alguno de estos síntomas, **consulte a su médico o enfermero inmediatamente**.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nucala

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta o en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25ºC.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nucala

- El principio activo es mepolizumab. Cada vial contiene 100 mg de mepolizumab.
  Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 100 mg de mepolizumab.
- Los demás componentes son sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y polisorbato 80 (E 433).

Aspecto del producto y contenido del envase

Nucala es un polvo blanco liofilizado que se suministra en un vial de vidrio transparente, incoloro, con tapón de goma.

Nucala está disponible en envases de 1 vial, o en envases múltiples que contienen 3 viales individuales.

Titular de la Autorización de Comercialización
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
D24 YK11
Irlanda

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Tel: +40 800672524

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Τηλ: +357 80070017

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

7. Instrucciones paso a paso para el uso y manejo, la reconstitución y la administración

Nucala se suministra como un polvo blanco liofilizado en un vial de un solo uso, para ser administrado solo por vía subcutánea.
La reconstitución se debe llevar a cabo bajo condiciones asépticas.

Una vez reconstituido, la concentración de Nucala será de 100 mg/ml de mepolizumab. La solución inyectable puede ser almacenada entre 2ºC y 30ºC durante un máximo de 8 horas. Se debe desechar cualquier concentrado no utilizado o solución restante pasadas 8 horas tras la reconstitución.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la reconstitución de cada vial

1. **Reconstituir el contenido del vial con 1,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables** utilizando, preferiblemente, una jeringa de 2 a 3 ml de capacidad y una aguja de calibre 21. La dirección del flujo del agua estéril debe ser vertical, para que caiga en el centro del liofilizado. Dejar que el vial repose a temperatura ambiente durante la reconstitución, girándolo suavemente mediante movimientos circulares durante 10 segundos, a intervalos de 15 segundos, hasta que el polvo se haya disuelto.

   *Nota: Durante el proceso, **no se debe agitar** la solución reconstituida, ya que esto podría ocasionar la formación de espuma o la precipitación. Normalmente, la reconstitución se completa dentro de los 5 minutos posteriores a la adición del agua estéril, pero podría requerirse más tiempo.*

2. Si para la reconstitución de Nucala se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico (agitador orbital), la reconstitución puede llevarse a cabo mediante agitación orbital a 450 rpm durante no más de 10 minutos. Como alternativa, es aceptable que la agitación orbital se realice a 1 000 rpm durante no más de 5 minutos.

3. Tras la reconstitución, y antes de utilizar Nucala, se debe realizar una inspección visual para determinar la presencia de partículas y la transparencia. La solución debe ser de transparente a opalescente, y de incolora a amarillo o marrón pálido, libre de partículas visibles. Es de esperar y es aceptable que aparezcan pequeñas burbujas de aire. Si en la solución sigue habiendo partículas o si la solución es turbia o lechosa, no se debe usar.

4. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente se debe:
   - Proteger de la luz solar.
   - Conservar por debajo de 30ºC, no congelar.
   - Desechar si no se ha utilizado en las 8 horas siguientes a la reconstitución.

Instrucciones de administración de la dosis de 100 mg

1. Para la administración por vía subcutánea se utilizará preferiblemente una jeringa de polipropileno de 1 ml equipada con una aguja desechable de calibre 21 a calibre 27 x 0,5 pulgadas (13 mm).
2. Antes de la administración, extraer 1 ml de la solución reconstituida de Nucala. No agitar la solución reconstituida durante este proceso, ya que esto podría ocasionar la formación de espuma o la precipitación.
3. Administrar la inyección de 1 ml (equivalente a 100 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en la parte superior del brazo, en el muslo o en el abdomen.

Si fuera necesario más de un vial para la administración de la dosis prescrita, repita los pasos del 1 al 3. Se recomienda que los lugares individuales de inyección se encuentren separados por al menos 5 cm.

Instrucciones de administración de la dosis de 40 mg

1. Para la administración por vía subcutánea se utilizará preferiblemente una jeringa de polipropileno de 1 ml equipada con una aguja desechable de calibre 21 a calibre 27 x 0,5 pulgadas (13 mm).
2. Justo antes de la administración, extraer 0,4 ml de la solución reconstituida de Nucala. No agitar la solución reconstituida durante este proceso, ya que esto podría ocasionar la formación de espuma o la precipitación. Deseche la solución restante.
3. Administrar la inyección de 0,4 ml (equivalente a 40 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en la parte superior del brazo, en el muslo o en el abdomen.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.