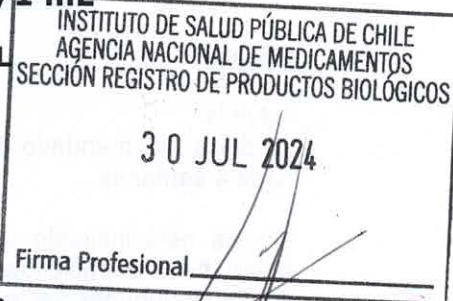


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg  
Mepolizumab**



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nucala solución inyectable 100 mg/1mL en autoinyector prellenado.  
Nucala solución inyectable 100 mg/1mL en jeringa de seguridad prellenada.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Autoinyector prellenado: Cada autoinyector prellenado de 1 mL contiene 100 mg de mepolizumab.  
Jeringa prellenada: Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 100 mg de mepolizumab.

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

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable  
Solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido a marrón pálido.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Asma severa eosinofílica

Nucala está indicado como tratamiento adicional de mantención en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años con asma severa eosinofílica refractaria (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.

**4.2 Posología y forma de administración**

Nucala debe ser prescrito por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de asma severa eosinofílica, RSCcPN

Posología

Asma severa eosinofílica

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

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 debe ser considerada 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****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.

**Poblaciones especiales*****Pacientes de edad avanzada***

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (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 severa eosinofílica******Niños de 6 a 11 años***

Nucala solución para inyección en autoinyector prellenado y Nucala solución para inyección en jeringa prellenada cargada no están indicados para la administración a esta población.

**La presentación de liofilizado para solución inyectable es adecuada para la administración a esta población.**

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

***Niños menores de 6 años***

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 con RSCcNP menores de 18 años. No hay datos disponibles.

**Forma de administración**

Nucala 100 mg solución inyectable en autoinyector prellenado o jeringa prellenada.

El autoinyector prellenado y jeringa prellenada solamente se deben utilizar para inyección subcutánea.

Nucala puede ser auto-administrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional de la salud determina que es apropiado y si el paciente o cuidador han sido entrenados en la técnica subcutánea.

Los lugares recomendados para la auto-inyección son el abdomen o el muslo. Los cuidadores pueden también inyectar Nucala en la parte superior del brazo.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

Para aquellas dosis que requieran más de una inyección, se recomienda que se administre cada inyección con al menos 5 cm de separación.

En las instrucciones de uso del prospecto se proporcionan instrucciones detalladas para la administración subcutánea de Nucala mediante autoinyector prellenado o jeringa prellenada.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a mepolizumab o cualquiera 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

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

Durante el tratamiento, se pueden producir síntomas adversos relacionados con el asma o exacerbaciones. Se debe instruir a los pacientes que consulten con su médico, en caso de que el asma permanezca no controlada o empeore tras el inicio del tratamiento.

#### Corticosteroides

Tras el inicio del tratamiento con mepolizumab, no se recomienda retirar de forma brusca el 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 (por ejemplo, anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), tras la administración de mepolizumab. Generalmente, estas reacciones ocurren en cuestión de horas tras la administración, pero en algunos casos, se presentan de forma retardada (es decir, normalmente al cabo de algunos días). Estas reacciones pueden ocurrir 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 participar en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos deben tratarse por la infección antes del tratamiento con mepolizumab. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con mepolizumab y no responden al tratamiento contra helmintos, debe considerarse la discontinuación temporal del tratamiento.

#### Excipientes

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

### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones.

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de eflujo y los mecanismos de unión a proteínas, no se hallan implicados en el aclaramiento de mepolizumab. Los niveles elevados de citoquinas

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

proinflamatorias (por ejemplo, IL-6), a través de la interacción con sus receptores afines en los hepatocitos, han demostrado suprimir la formación de enzimas del CYP450 y transportadores de fármacos. Sin embargo, el aumento de marcadores pro-inflamatorios sistémicos en el asma eosinofílica refractaria severa 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 (resultados en menos de 300 embarazos).

El Mepolizumab, atraviesa la barrera placentaria en monos. Los estudios realizados en animales no indican 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 suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento con Nucala, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no demostraron 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 perfil de seguridad

##### Asma severa eosinofílica

##### Adultos y adolescentes

En estudios clínicos realizados en sujetos con asma grave eosinofílica refractaria, 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%).

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla a continuación muestra las reacciones adversas de estudios controlados con placebo en asma eosinofílica severa de los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab 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) y de notificaciones espontáneas poscomercialización. También se dispone de datos de seguridad de estudios de extensión abiertos



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

en pacientes con asma eosinofílica refractaria severa (n=998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años).

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  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.

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto urinario Faringitis <b>Herpes Zoster **</b>	Frecuentes   <b>Poco frecuente</b>
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 de tejido subcutáneo	Eczema	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Dolor de espalda <b>Artralgia **</b>	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones del sitio 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, incluida hipersensibilidad, con una incidencia total comparable a la del placebo. Para ver ejemplos de las manifestaciones asociadas notificadas y una descripción del tiempo de inicio, ver sección 4.4.

\*\* De notificaciones espontáneas post comercialización.

\*\*\* Las manifestaciones más frecuentes asociadas a notificaciones de reacciones sistémicas no alérgicas, relacionadas con el lugar de la administración fueron erupción, rubefacción y mialgia. Estas manifestaciones se notificaron con poca frecuencia y en  $< 1\%$  de los sujetos que recibieron mepolizumab 100 mg 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 ( $< 1\%$ ) en el 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 locales en el lugar de la inyección

Asma severa eosinofílica

En estudios controlados con placebo, la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección con mepolizumab 100 mg administrado por vía subcutánea y placebo fue del 8% y el 3%



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

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 ocurrieron 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) ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibieron mepolizumab 100 mg en comparación con <1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Población pediátrica

#### Asma severa eosinofílica

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 52 semanas más. El perfil de eventos adversos fue similar al observado en adultos. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

#### 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. Para reportar eventos adversos o quejas de producto contacte a GSK a los teléfonos/e-mail: (56-2) 23829000 opción 4 o al correo electrónico Safety.chile@gsk.com.

### **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 debe 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 para padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes sistémicos para padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, código ATC: R03DX09

#### Mecanismo de acción

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), que actúa sobre la interleuquina 5 (IL-5) humana con alta afinidad y especificidad. IL-5 es la principal citoquina responsable del crecimiento y diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de eosinófilos. Mepolizumab inhibe la bioactividad de IL-5 con potencia nanomolar, mediante el bloqueo



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

de la unión de IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor IL-5 expresado en la superficie celular del eosinófilo, inhibiendo de este modo la señal de IL-5 y reduciendo la producción y la supervivencia de eosinófilos.

### Efectos farmacodinámicos

#### Asma severa eosinofílica

Tras la administración subcutánea de una dosis de 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas a pacientes (adultos/adolescentes) con asma eosinofílica refractaria severa, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de media geométrica de 290 cél/  $\mu\text{L}$  al inicio del tratamiento a 40 cél/  $\mu\text{L}$  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 severa, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de media geométrica del 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/  $\mu\text{L}$  (n=10) en los pacientes que recibieron 100 mg (peso  $\geq$  40 kg), lo que supuso una reducción desde el inicio del tratamiento del 85% y 87%, respectivamente.

En adultos, adolescentes y niños, la magnitud de esta reducción se observó dentro de las 4 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/  $\mu\text{L}$  (n=206) a 60 cél/  $\mu\text{L}$  (n=126) en la semana 52, lo que supuso una reducción del 83% en comparación con el placebo. Esta magnitud de reducción se observó a las 4 semanas de iniciar el tratamiento y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas.

### Inmunogenicidad

#### Asma severa eosinofílica, RSCcPN

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 severa eosinofílica refractaria tratados con dosis subcutáneas de 100 mg, en 6/196 (3%) de los adultos con RSCcPN tratados con dosis de 100 mg, se han detectado anticuerpos anti-mepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab.

El perfil de inmunogenicidad de mepolizumab en pacientes con asma severa eosinofílica refractaria (n= 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años en estudios de extensión abiertos) fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Tras la administración a niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria severa de 40 mg (peso < 40 kg) o 100 mg (peso  $\geq$  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 anti-mepolizumab detectables durante la fase a largo plazo del estudio. En un sujeto adulto con asma severa eosinofílica refractaria y en ninguno de los pacientes con RSCcPN, se detectaron anticuerpos neutralizantes. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos anti-mepolizumab no impactaron de forma discernible a la



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

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 severa eosinofílica

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 de 12 años de edad o mayores, que recibían tratamiento para asma eosinofílica refractaria severa. 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 altas dosis de corticosteroides inhalados (ICS) más un tratamiento(s) de mantenimiento adicional(es), o eran dependientes de corticosteroides sistémicos. Los tratamientos de mantenimiento adicionales incluían agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgico 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 severas de asma que requiriesen tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos en los últimos 12 meses y una función pulmonar reducida al inicio del tratamiento (FEV<sub>1</sub> < 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<sub>1</sub> pre-broncodilatador 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 más un medicamento de mantenimiento adicional.

#### Estudio de eficacia de rango de dosis MEA112997 (DREAM)

En el estudio MEA112997, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 52 semanas de duración, en el que participaron 616 pacientes con asma eosinofílica refractaria severa, 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 corticosteroides 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 n= 155
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	
Tasa exacerbación/año	1,24	1,46	1,15	2,40
Porcentaje de reducción	48%	39%	52%	
Razón de tasas (mepolizumab/placebo) (IC 95%)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
P-Valor	<0,001	<0,001	<0,001	



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

### Estudio de reducción de exacerbaciones MEA115588 (MENSA)

MEA115588 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-cego, 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 severa, definida como aquella que presenta un recuento de eosinófilos en sangre periférica mayor o igual a 150 cél/ $\mu$ L al inicio del tratamiento o mayor o igual a 300 cél/ $\mu$ L 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 principal 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 vía subcutánea o placebo.

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

	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N= 194	Placebo N= 191
<b>Variable primaria</b>		
<b>Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes</b>		
Tasa de exacerbación por año	0,83	1,74
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC 95%)	53% 0,47 (0,35; 0,64)	-
P-Valor	<0,001	
<b>Variables secundarias</b>		
<b>Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización/visita a urgencias</b>		
Tasa de exacerbación por año	0,08	0,20
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC 95%)	61% 0,39 (0,18; 0,83)	-
P-Valor	0,015	
<b>Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización</b>		
Tasa de exacerbación por año	0,03	0,10
Porcentaje de reducción Razón de tasas (IC 95%)	69% 0,31 (0,11; 0,91)	-
P-Valor	0,034	
<b>FEV1 (mL) pre-broncodilatador en la semana 32</b>		
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	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

IC 95%	(11, 184)	
P-Valor	0,028	
<b>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) en la semana 32</b>		
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 95%	(-10,2, -3,8)	
P-Valor	<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 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**

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



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

### 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 severa. Los pacientes tenían un recuento de eosinófilos en sangre  $\leq 150$  células/ $\mu$ L al inicio del estudio o un recuento de eosinófilos en sangre 300 células/ $\mu$ L 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 corticosteroides 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 principal 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
<b>Variable principal</b>		
<b>Porcentaje de reducción de OCS desde el inicio (semanas 20-24)</b>		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Sin reducción de OCS/falta de control del asma/ retirada del tratamiento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (IC 95%)	2,39 (1,25; 4,56)	
P-Valor	0,008	
<b>Variables secundarias (semanas 20-24)</b>		
Reducción en la dosis diaria de OCS hasta 0 mg/día	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (IC 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
P-Valor	0,414	



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Reducción en la dosis diaria de OCS hasta $\leq 5$ mg/día	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
P-Valor	0,025	
Mediana % de reducción en la dosis diaria de OCS desde el inicio (IC 95%)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Diferencia de la mediana (IC 95%)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
P-Valor	0,007	

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

El perfil de eficacia a largo plazo de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica refractaria severa (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)  $\geq 5$ , 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 nasosinuales (SNOT-22) media de 64,1 (DE: 18,32). La media geométrica del recuento de eosinófilos fue de 390 células/ $\mu$ l (IC 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 un 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



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

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)
<b>Variables coprimarias</b>		
<b>Puntuación total endoscópica en la semana 52<sup>a</sup></b>		
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 <sup>b</sup>		<0,001
Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥1-punto de mejora, n(%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punto de mejora, n(%)	26 (13)	74 (36)
<b>Puntuación de obstrucción nasal (EVA) (semanas 49 a 52)<sup>a</sup></b>		
Mediana de la puntuación basal (mín, máx)	9,14 (5,31, 10,0)	9,01 (6,54, 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-0,82	-4,41
Valor p <sup>b</sup>		<0,001
Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,14 (-4,09; -2,18)
≥1-punto de mejora, n(%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punto de mejora, n(%)	73 (36)	124 (60)
<b>Variable secundaria principal</b>		
<b>Tiempo hasta la primera cirugía de pólipos nasales</b>		
Participantes con cirugía	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (IC 95%) <sup>e</sup>		0,43 (0,25; 0,76)
Valor p <sup>e</sup>		0,003
<b>Otras variables secundarias</b>		
<b>Puntuación de síntomas global (EVA) (Semanas 49-52)<sup>a</sup></b>		
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 <sup>b</sup>		<0,001
Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,18 (-4,10, -2,26)
≥2,5-puntos de mejora (%) <sup>f</sup>	40	64
<b>Puntuación total SNOT-22 en la semana 52<sup>a, g</sup></b>		
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 <sup>b</sup>		<0,001
Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥28-puntos de mejora (%) <sup>f</sup>	32	54
<b>Pacientes que necesitaron corticosteroides sistémicos para los pólipos nasales hasta la semana 52</b>		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Número de pacientes $\geq 1$ ciclo Odds Ratio con respecto al placebo (IC 95%) <sup>h</sup> Valor p <sup>h</sup>	74 (37)	52 (25) 0,58 (0,36; 0,92)  0,020
<b>Puntuación compuesta de síntomas (EVA) – síntomas nasales (Semanas 49-52)<sup>a, i</sup></b>		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.) Variación de la mediana comparado con la situación basal Valor p <sup>b</sup> Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup> $\geq 2$ -puntos de mejora (%) <sup>f</sup>	9,18 (6,03; 10,00) -0,89   40	9,11 (4,91, 10,00) -3,96  <0,001 - <b>2,68</b> -0,37 <del>(-3,44; -1,91)</del> <del>(-0,65; -0,08)</del> <b>36-66</b>
<b>Puntuación de pérdida de olfato (EVA) (Semanas 49-52)<sup>a</sup></b>		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.) Variación de la mediana comparado con la situación basal Valor p <sup>b</sup> Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup> $\geq 3$ -puntos de mejora (%) <sup>f</sup>	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 se les asignó 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 3 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.

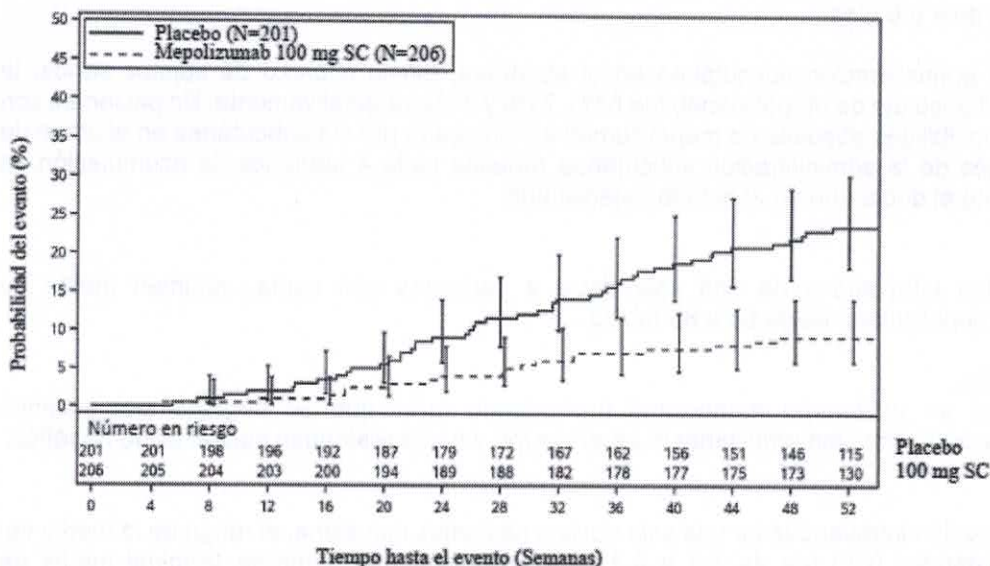
Tiempo hasta la primera cirugía de PN

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 95%: 0,25; 0,76; p=0,003).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

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 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 mepolizumab 100 mg 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).

### Población pediátrica

#### Asma severa eosinofílica refractaria

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 95%: 0,17; 2,10).

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la dosis subcutánea en sujetos con asma y RSCcPN, mepolizumab exhibió una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis a lo largo de un rango de dosis de 12,5 mg a 250 mg. La administración subcutánea de mepolizumab 300 mg tuvo aproximadamente tres veces la exposición sistémica de mepolizumab 100 mg. Tras la administración subcutánea de una dosis única de 100mg, la farmacocinética de mepolizumab fue similar en ambas formulaciones.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****Absorción**

Después de la administración subcutánea a sujetos sanos o pacientes con asma, mepolizumab se absorbió lentamente con una mediana de tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) que varía de 4 a 8 días.

Tras una única administración subcutánea en el abdomen, muslo o brazo de sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta de mepolizumab fue 64%, 71% y 75%, respectivamente. En pacientes con asma, la biodisponibilidad absoluta de mepolizumab administrado por vía subcutánea en el brazo de 74-80%. Después de la administración subcutánea repetida cada 4 semanas, la acumulación es aproximadamente el doble que en el estado estacionario.

**Distribución**

La administración intravenosa de una sola dosis a pacientes con asma, volumen medio de distribución de mepolizumab es de 55 a 85 mL/kg.

**Biotransformación**

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

**Eliminación**

Tras la administración intravenosa de una sola dosis a pacientes con asma, el rango de la media del aclaramiento sistémico (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 medio de semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) 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 ( $\geq 65$  años de edad)

Los datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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 al 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 severa eosinofílica

Los datos farmacocinéticos disponibles en población pediátrica son limitados (59 sujetos con esofagitis eosinofílica, 55 sujetos con asma eosinofílica severa refractaria. La farmacocinética de mepolizumab intravenoso se evaluó mediante el análisis farmacocinético poblacional en un estudio pediátrico llevado a cabo con sujetos de edades comprendidas entre los 2-17 años de edad con



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

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 adolescentes con asma severa eosinofílica refractaria 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 sujetos de 6 a 11 años con asma grave eosinofílica refractaria. 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 en un rango de peso amplio 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.

### 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 farmacología en animales

Los datos no clínicos no revelaron riesgos específicos para humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad o estudios de toxicidad de dosis repetida en monos. La administración intravenosa y subcutánea a monos se relacionó con una reducción en los eosinófilos periféricos y pulmonares, sin hallazgos toxicológicos.

Se piensa 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 genéticamente 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 en 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1 Lista de excipientes según lo aprobado en el registro sanitario**

~~Sacarosa~~  
~~Fosfato dibásico de sodio heptahidratado~~  
~~Ácido cítrico monohidrato~~  
~~Polisorbato 80~~  
~~EDTA disódico dihidrato~~  
~~Agua para inyecciones~~

**6.2 Incompatibilidades**

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

**6.3 Período de validez**

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

**6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento**

Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C por un periodo máximo de 24 meses.

No congelar.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la luz.

Si es necesario, el autoinyector prellenado y la jeringa prellenada pueden ser retiradas del refrigerador y conservados en el envase sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (bajo 30°C) y protegidos de la luz. Se debe desechar el envase si se deja fuera del refrigerador por más de 7 días.

El autoinyector prellenado o la jeringa prellenada 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 Solución inyectable 100 mg en autoinyector prellenado

Solución de 1 mL en una jeringa de vidrio tipo 1 con una aguja fija (acero inoxidable) en un autoinyector prellenado

Nucala Solución inyectable 100 mg en jeringa prellenada

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.

**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 a marrón pálido. Si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas, no se debe usar la solución.

Después de retirar el autoinyector prellenado o la jeringa precargada del refrigerador, déjelo que alcance temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de inyectar Nucala.

Al final del folleto al paciente se proporcionan las instrucciones completas para la administración subcutánea de Nucala en autoinyector prellenado o jeringa prellenada.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUCALA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

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.

~~EMA/H/3860/IB/0051~~

~~NUCALA es una marca registrada del grupo de compañías GSK~~

**GLAXOSMITHKLINE**

