

**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.

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.

## 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.

Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GEPA)

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (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**

Nucala se debe prescribir por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma eosinofílica refractaria grave, RSCcPN, 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 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.

##### 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.

##### 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 $\geq$ 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 debe ser considerada 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 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 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 (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.

#### 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 para 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. Los cuidadores pueden también 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.

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

##### *Nucala 40 mg solución inyectable en jeringa precargada*

La jeringa precargada solamente se debe utilizar para 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.

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

### **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

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

Es posible que se produzcan síntomas adversos relacionados con el asma o exacerbaciones durante el tratamiento. Se debe indicar 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 (p. ej. 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 estar implicados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones causadas por helmintos. Antes de empezar el tratamiento, se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con mepolizumab, y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento.

##### 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 menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 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 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 (menos de 300 resultados de embarazos).

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 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%).

## 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 de estudios controlados con placebo en asma eosinofílica grave de los pacientes 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), en pacientes con GEPA que recibieron 300 mg de mepolizumab SC (n=68), en 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 ( $\geq 1/10$ ); 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.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto urinario Faringitis	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	Frecuentes



<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
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. Para ver ejemplos de las manifestaciones asociadas notificadas y una descripción del tiempo de inicio, ver sección 4.4.

\*\* De notificaciones espontáneas poscomercialización.

\*\*\* 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, fueron erupción, rubefacción y mialgia. Estas manifestaciones se notificaron con poca frecuencia y en <1% de los pacientes 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 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 mepolizumab 100 mg 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 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.

### GEPA

En el estudio controlado con placebo, las reacciones locales en el sitio de inyección (p. ej. dolor, eritema, hinchazón) ocurrieron en una tasa del 15% de los pacientes que recibieron mepolizumab 300 mg 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 inyección (p.ej. ardor, picazón) ocurrieron en una tasa del 7% de los pacientes que recibieron mepolizumab 300 mg 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 eventos adversos fue similar al observado en adultos. 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 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 interleucina-5 (IL-5) humana con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la citocina principalmente responsable del crecimiento y la diferenciación, del reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab inhibe la bioactividad de la IL-5 con potencia nanomolar, mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de 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 los eosinófilos.

#### 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 células/μl al inicio del tratamiento a 40 células/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 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 células/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 células/μl (n=206) a 60 células/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 a las 4 semanas de iniciar el tratamiento y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas.

##### *GEPA*

Tras la administración subcutánea 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 células/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 a las 4 semanas de iniciar el tratamiento.

## SHE

Tras la administración subcutánea 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/ $\mu$ l (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, 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 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 anti-mepolizumab 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.

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  $\geq$  40 kg) por vía subcutánea, en 2/35 (6%) se han detectado anticuerpos anti-mepolizumab 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 paciente adulto con asma eosinofílica refractaria grave y en ninguno de los pacientes con RSCcPN, GEPA o SHE se detectaron anticuerpos neutralizantes. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos anti-mepolizumab no impactaron 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 de 12 años de edad o mayores, 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 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 graves 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, pre-broncodilatación). 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 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 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)	
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 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
<b>Variable primaria</b>		

	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N= 194	Placebo  N= 191
<b>Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes</b>		
Tasa de exacerbación por año	0,83	1,74
Porcentaje de reducción	53%	-
Razón de tasas (IC 95%)	0,47 (0,35; 0,64)	
Valor p	<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	61%	-
Razón de tasas (IC 95%)	0,39 (0,18; 0,83)	
Valor p	0,015	
<b>Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización</b>		
Tasa de exacerbación por año	0,03	0,10
Porcentaje de reducción	69%	-
Razón de tasas (IC 95%)	0,31 (0,11; 0,91)	
Valor p	0,034	
<b>FEV<sub>1</sub> (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	
IC 95%	(11; 184)	
Valor p	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)	
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 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
<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)	---

#### 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  $\geq 150$  cél/μl al inicio del estudio o un recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  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 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 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
<b>Variable primaria</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)	
Valor p	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)	
Valor p	0,414	
Reducción en la dosis diaria de OCS hasta ≤5 mg/día	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
Valor p	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)	
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 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 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)**

	<b>Placebo (N=201)</b>	<b>Mepolizumab 100 mg SC (N=206)</b>
<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-puntos 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, 10,00)	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-puntos 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>c</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>		

	<b>Placebo (N=201)</b>	<b>Mepolizumab 100 mg SC (N=206)</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>		
Número de pacientes con ≥1 ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio con respecto al placebo (IC 95%) <sup>h</sup>		0,58 (0,36; 0,92)
Valor p <sup>h</sup>		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.)	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 <sup>b</sup>		<0,001
Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥2-puntos de mejora (%) <sup>f</sup>	40	66
<b>Puntuación de pérdida de olfato (EVA) (Semanas 49-52)<sup>a</sup></b>		
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 <sup>b</sup>		<0,001
Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥3-puntos de mejora (%) <sup>f</sup>	19	36

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Basado en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

<sup>c</sup> Regresión cuantílica con covariables de grupo de tratamiento, región geográfica, puntuación basal y log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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).

<sup>f</sup> Se ha identificado el umbral de mejora como un cambio clínicamente relevante en un paciente para esta evaluación.

<sup>g</sup> Se ha observado una mejora en cada uno de los 6 dominios de síntomas e impacto asociados con RSCcPN.

<sup>h</sup> 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

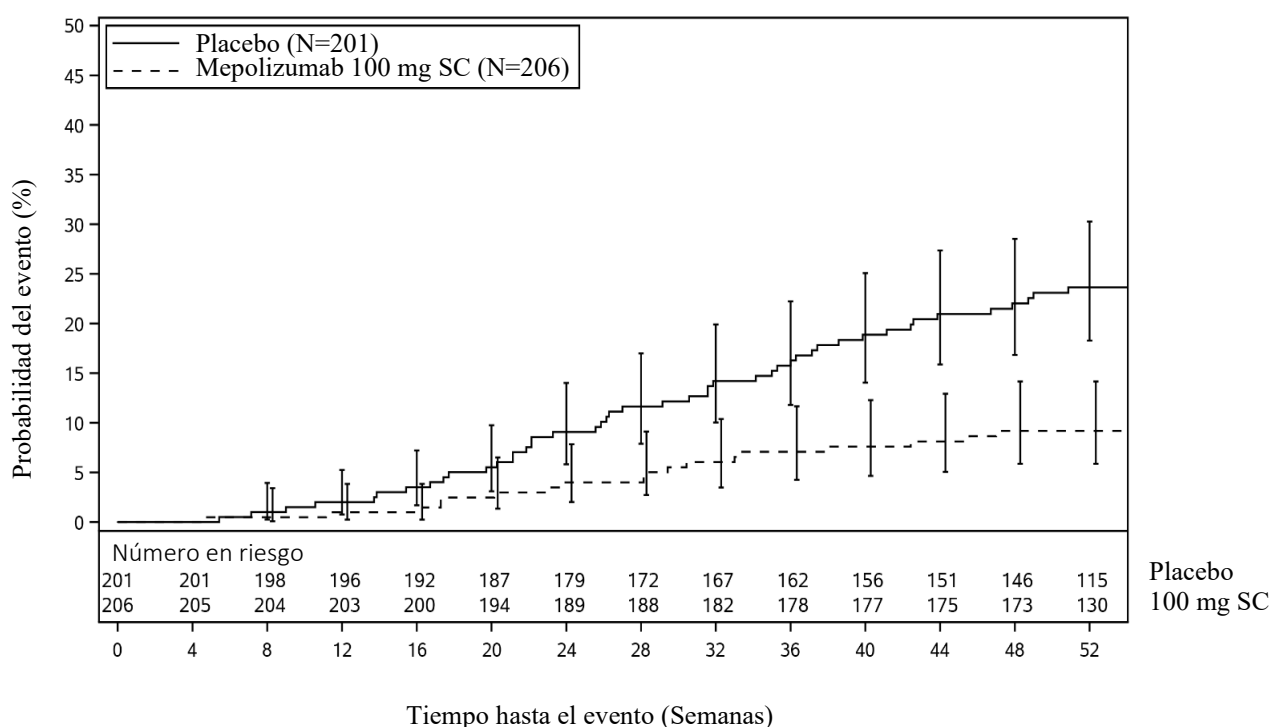
ordinal), puntuación total endoscópica basal de pólipos nasales (lectura centralizada), puntuación basal de obstrucción nasal (EVA) y log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre.

¡ 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).

**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).

### Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (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;  $\geq 7,5$  a  $\leq 50$  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  $\leq 4$  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 mepolizumab 300 mg 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 6).

Para ambas variables coprimarias, en comparación con el placebo, el efecto beneficioso observado con el tratamiento de mepolizumab 300 mg 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  $\leq 7,5$  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 6: Análisis de las variables coprimarias**

	Número (%) de pacientes	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
<b>Duración acumulada de remisión durante 52 semanas</b>		
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)
$\geq 36$ semanas	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
IC 95%	---	2,68; 13,03
Valor p	---	<0,001
<b>Pacientes en remisión en las semanas 36 y 48</b>	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
IC 95%	---	3,61; 77,56
Valor p	---	<0,001

Un *odds ratio*  $> 1$  favorece a mepolizumab. Remisión: BVAS=0 y dosis OCS  $\leq 4$  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 el 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  $\leq 7,5$  mg y  $\leq 4$  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 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  $\geq 12$  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, pero no se limitaba a 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  $\geq 1\ 000$  cél/ $\mu$ l durante el cribado. Los pacientes que eran positivos para la quinasa FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fueron excluidos del estudio. La variable primaria del estudio 200622 fue 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  $\geq 2$  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 95%: 0,12; 0,64) (ver Tabla 7).

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 8).

**Tabla 7: Resultados de la variable primaria/análisis en la población por intención de tratar (Estudio 200622)**

	<b>Mepolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
<b>Proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE</b>		
Pacientes con $\geq 1$ brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	15 (28)	30 (56)
Pacientes con $\geq 1$ brote de SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Pacientes sin brotes de SHE que se retiraron del estudio (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (IC 95%)	0,28 (0,12; 0,64)	

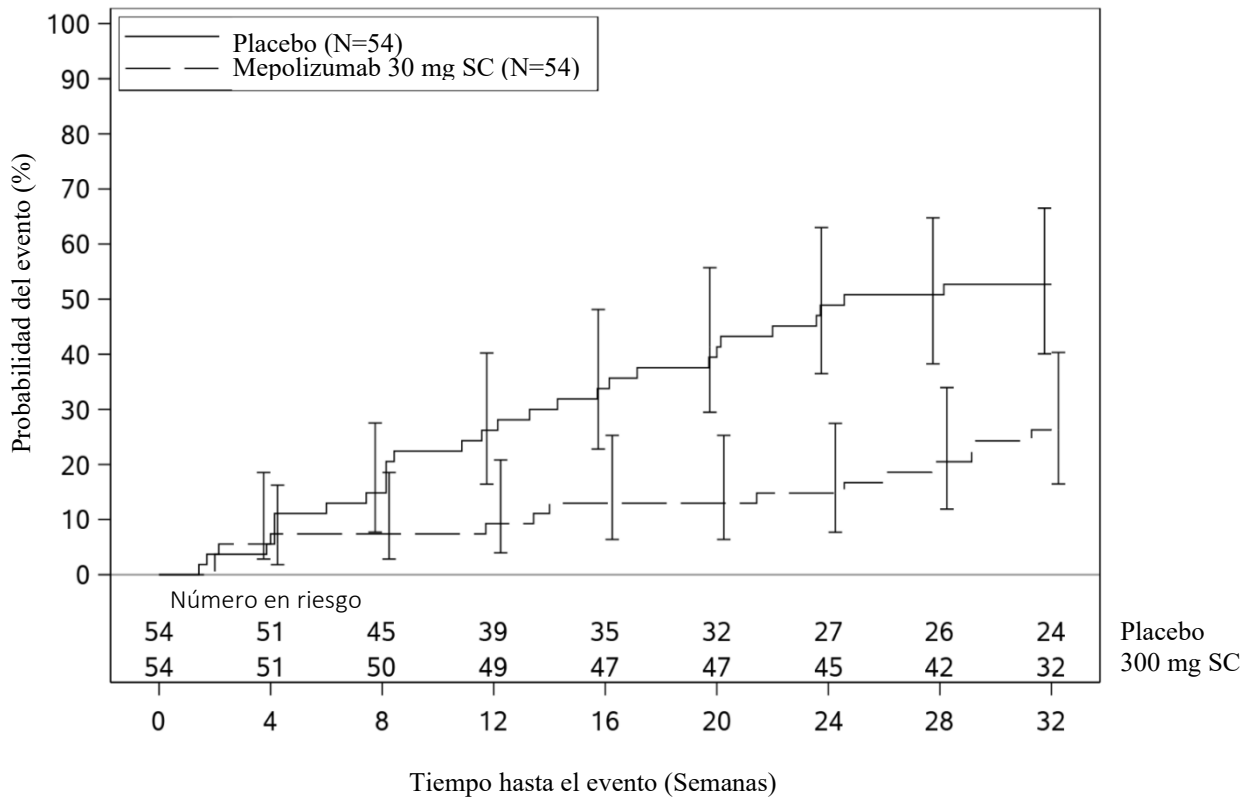
	<b>Mepolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
Valor p de CMH	0,002	

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

	<b>Mepolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
<b>Brotos de SHE durante la semana 20 y hasta la semana 32 inclusive</b>		
Pacientes con $\geq 1$ brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC 95%)	0,33 (0,13; 0,85)	
Valor p de CMH	0,02	
<b>Tasa de brotes de SHE</b>		
Tasa media estimada/año	0,50	1,46
Razón de tasas (IC 95%) <sup>a</sup>	0,34 (0,19; 0,63)	
Valor p de la prueba de suma de rangos Wilcoxon	0,002	
<b>Cambio desde el inicio en la gravedad de fatiga en base al punto 3 del Inventario Breve de Fatiga (IBF) (por nivel de fatiga durante las últimas 24 horas) en la semana 32<sup>b</sup></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	

<sup>a</sup> razón de tasas  $< 1$  favorece a mepolizumab.

<sup>b</sup> 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 estándar de atención 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  $\geq 50\%$  durante las semanas 16 a 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 95%: 0,17; 2,10).

## *Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (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 mepolizumab 300 mg, 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 mepolizumab 300 mg tuvo aproximadamente tres veces la exposición sistémica de mepolizumab 100 mg. Tras una única administración subcutánea de 100 mg en sujetos sanos, la exposición sistémica a mepolizumab fue similar en 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 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)*

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 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 con 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 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.

#### GEPA

La farmacocinética 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 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 preclínicos de los estudios convencionales de seguridad farmacológica o de toxicidad a dosis repetidas en monos, no revelaron riesgos especiales para los seres humanos. La administración

intravenosa y subcutánea en monos, se asoció a reducciones en el recuento de 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa  
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado  
Ácido cítrico monohidratado  
Polisorbato 80  
Edetato de sodio  
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°C – 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Si es necesario, la pluma y la(s) jeringa(s) precargadas pueden ser retiradas de la nevera y conservadas en el envase sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) y 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. Si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas, no se debe usar la solución.

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  
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 múltiple)  
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 <http://www.ema.europa.eu>.

## **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.

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.

#### Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA)

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (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**

Nucala se debe prescribir por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma eosinofílica refractaria grave, RSCcPN, 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 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.

### 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.

### 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 $\geq 40$ 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 debe ser considerada 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 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 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 (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.

##### 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 se administra solamente mediante inyección subcutánea, y se debe administrar 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

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

Es posible que se produzcan síntomas adversos relacionados con el asma o exacerbaciones durante el tratamiento. Se debe indicar 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 (p. ej. 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 estar implicados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones causadas por helmintos. Antes de empezar el tratamiento, se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con mepolizumab, y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento.



### 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 menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 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 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. Por lo tanto, 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 (menos de 300 resultados de embarazos).

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 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%).

##### 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 de los estudios controlados con placebo en asma eosinofílica grave de los pacientes 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), en pacientes con GEPA que recibieron 300 mg de mepolizumab SC (n=68), en 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 ( $\geq 1/10$ ); 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.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto urinario Faringitis	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	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. Para ver ejemplos de las manifestaciones asociadas notificadas y una descripción del tiempo de inicio, ver sección 4.4.

\*\* De notificaciones espontáneas poscomercialización.

\*\*\* 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, fueron erupción, rubefacción y mialgia. Estas manifestaciones se notificaron con poca frecuencia y en <1% de los pacientes 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 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 mepolizumab 100 mg 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 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.

##### *GEPA*

En el estudio controlado con placebo, las reacciones locales en el sitio de inyección (p. ej. dolor, eritema, hinchazón) ocurrieron en una tasa del 15% de los pacientes que recibieron mepolizumab 300 mg 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 inyección (p.ej. ardor, picazón) ocurrieron en una tasa del 7% de los pacientes que recibieron mepolizumab 300 mg 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 eventos adversos fue similar al observado en adultos. 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 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 interleucina- 5 (IL-5) humana con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la citocina principalmente responsable del crecimiento y la diferenciación, del reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab inhibe la bioactividad de la IL-5 con potencia nanomolar, mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de 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 los eosinófilos.

#### 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 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/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 a las 4 semanas de iniciar el tratamiento y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas.

### *GEPA*

Tras la administración subcutánea 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 a las 4 semanas de iniciar el tratamiento.

### *SHE*

Tras la administración subcutánea 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, 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 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 anti-mepolizumab 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.

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 anti-mepolizumab 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 paciente adulto con asma eosinofílica refractaria grave y en ninguno de los pacientes con RSCcPN, GEPA o SHE se detectaron anticuerpos neutralizantes. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos anti-mepolizumab no impactaron 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 de 12 años de edad o mayores, 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 altas dosis de corticosteroides inhalados (ICS) más un tratamiento(s) de mantenimiento adicional, 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 graves 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, pre-broncodilatación). 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 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 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)	
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 células/ $\mu$ l al inicio del tratamiento o mayor o igual a 300 células/ $\mu$ 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 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 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
<b>Variable primaria</b>		
<b>Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes</b>		
Tasa de exacerbación por año	0,83	1,74
Porcentaje de reducción	53%	-
Razón de tasas (IC 95%)	0,47 (0,35; 0,64)	
Valor p	<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	61%	-
Razón de tasas (IC 95%)	0,39 (0,18; 0,83)	
Valor p	0,015	
<b>Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización</b>		
Tasa de exacerbación por año	0,03	0,10
Porcentaje de reducción	69%	-
Razón de tasas (IC 95%)	0,31 (0,11; 0,91)	
Valor p	0,034	
<b>FEV<sub>1</sub> (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	
IC 95%	(11, 184)	
Valor p	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)



	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N= 194	Placebo  N= 191
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
IC 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 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
<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)	---

#### 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  $\geq 150$  cél/μl al inicio del estudio o un recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  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 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 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
<b>Variable primaria</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)	
Valor p	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)	
Valor p	0,414	
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)	
Valor p	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)	
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 nasosinuales (SNOT-22) media de 64,1 (DE: 18,32). La media geométrica del recuento de eosinófilos fue de 390 células/μl (IC 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 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 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)**

	<b>Placebo (N=201)</b>	<b>Mepolizumab 100 mg SC (N=206)</b>
<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-puntos 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, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)

	<b>Placebo (N=201)</b>	<b>Mepolizumab 100 mg SC (N=206)</b>
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-puntos 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>c</sup>		0,43 (0,25; 0,76)
Valor p <sup>c</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>		
Número de pacientes con ≥1 ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio con respecto al placebo (IC 95%) <sup>h</sup>		0,58 (0,36; 0,92)
Valor p <sup>h</sup>		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.)	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 <sup>b</sup>		<0,001
Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥2-puntos de mejora (%) <sup>f</sup>	40	66
<b>Puntuación de pérdida de olfato (EVA) (Semanas 49-52)<sup>a</sup></b>		
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 <sup>b</sup>		<0,001
Diferencia de las medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥3-puntos de mejora (%) <sup>f</sup>	19	36

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Basado en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

<sup>c</sup> Regresión cuantílica con covariables de grupo de tratamiento, región geográfica, puntuación basal y  $\log(e)$  del recuento basal de eosinófilos en sangre.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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).

<sup>f</sup> Se ha identificado el umbral de mejora como un cambio clínicamente relevante en un paciente para esta evaluación.

<sup>g</sup> Se ha observado una mejora en cada uno de los 6 dominios de síntomas e impacto asociados con RSCcPN.

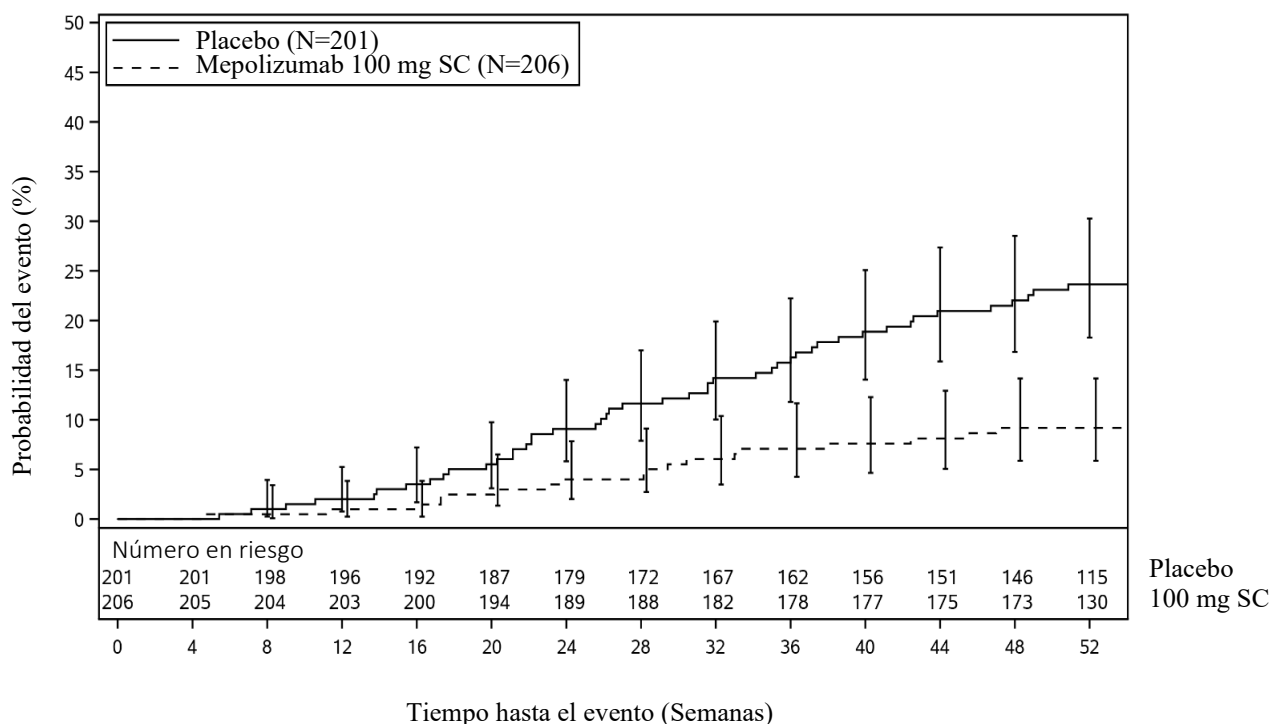
<sup>h</sup> Análisis usando un modelo de regresión logística con covariables del grupo de tratamiento, región geográfica, número de ciclos de OCS para PN en los últimos 12 meses (0, 1, >1 como ordinal), puntuación total endoscópica basal de pólipos nasales (lectura centralizada), puntuación basal de obstrucción nasal (EVA) y  $\log(e)$  del recuento basal de eosinófilos en sangre.

<sup>i</sup> 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;  $p=0,003$ ).

**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).

### Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GPEA)

El estudio MEA115921 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas que evaluó a 136 pacientes adultos con GPEA con antecedentes de recaídas o de enfermedad refractaria y que estaban en tratamiento estable con corticosteroides orales (OCS;  $\geq 7,5$  a  $\leq 50$  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 GPEA 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  $\leq 4$  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 mepolizumab 300 mg 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 6).

Para ambas variables coprimarias, en comparación con el placebo, el efecto beneficioso observado con el tratamiento de mepolizumab 300 mg 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  $\leq 7,5$  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 6: Análisis de las variables coprimarias**

	Número (%) de pacientes	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
<b>Duración acumulada de remisión durante 52 semanas</b>		
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 95%	---	2,68; 13,03
Valor p	---	<0,001
<b>Pacientes en remisión en las semanas 36 y 48</b>	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
IC 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 el 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 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, pero no se limitaba a 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 células/μl durante el cribado. Los pacientes que eran positivos para la quinasa FIP1L1-PDGFRα fueron excluidos del estudio. La variable primaria del estudio 200622 fue 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  $\geq 2$  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 95%: 0,12; 0,64) (ver Tabla 7).

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 8).

**Tabla 7: Resultados de la variable primaria/análisis en la población por intención de tratar (Estudio 200622)**

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

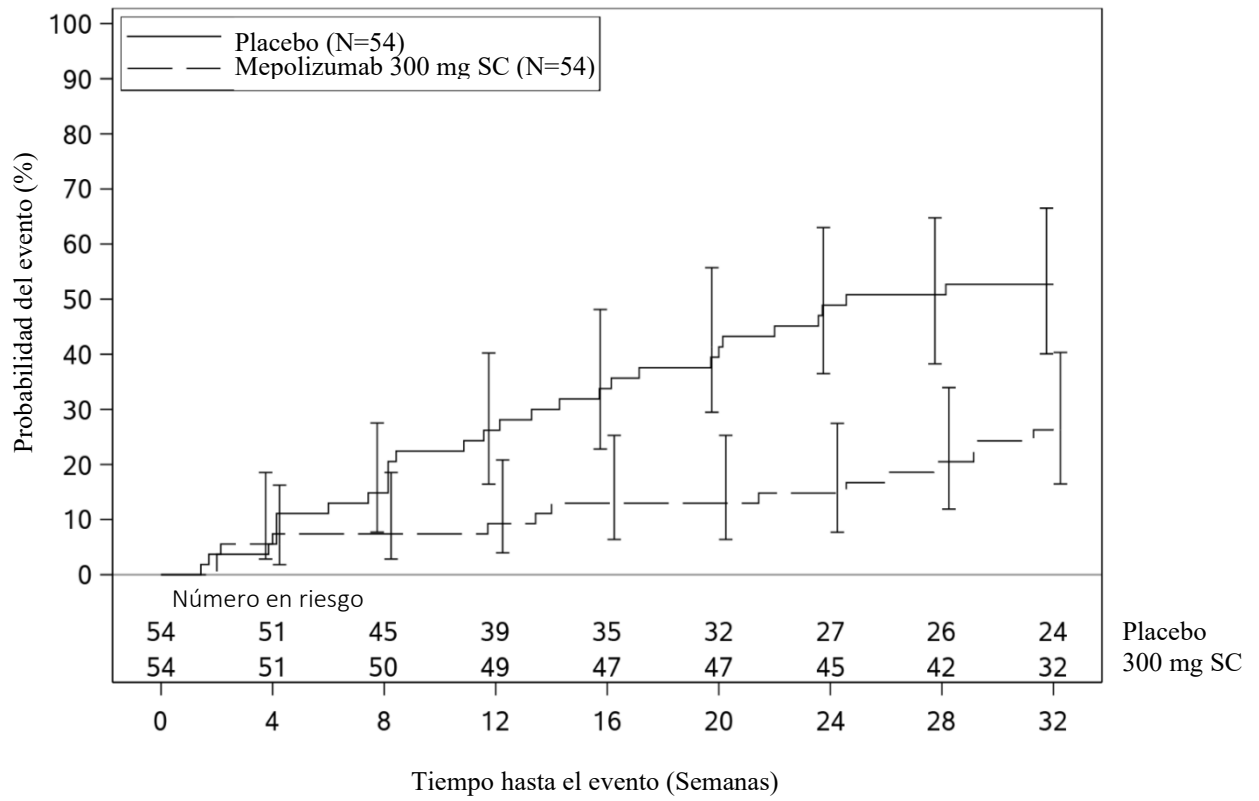
CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

#### 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 8: Resultados de otras variables secundarias del estudio en la población por intención de tratar (Estudio 200622)**

	<b>Mepolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
<b>Brotos de SHE durante la semana 20 y hasta la semana 32 inclusive</b>		
Pacientes con $\geq 1$ brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC 95%)	0,33 (0,13; 0,85)	
Valor p de CMH	0,02	
<b>Tasa de brotes de SHE</b>		
Tasa media estimada/año	0,50	1,46
Razón de tasas (IC 95%) <sup>a</sup>	0,34 (0,19; 0,63)	
Valor p de la prueba de suma de rangos Wilcoxon	0,002	
<b>Cambio desde el inicio en la gravedad de fatiga en base al punto 3 del Inventario Breve de Fatiga (IBF) (por nivel de fatiga durante las últimas 24 horas) en la semana 32<sup>b</sup></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	

<sup>a</sup> razón de tasas  $< 1$  favorece a mepolizumab.

<sup>b</sup> 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 estándar de atención 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  $\geq 50\%$  durante las semanas 16 a 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 95%: 0,17; 2,10).

## *Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (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 mepolizumab 300 mg, 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 mepolizumab 300 mg tuvo aproximadamente tres veces la exposición sistémica de mepolizumab 100 mg

### 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 de la media del aclaramiento sistémico (CL) fue de 1,9 a 3,3 ml/día/kg, con una semivida terminal media ( $t_{1/2}$ ) 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)*

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 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 con 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 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.

#### GEPA

La farmacocinética 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 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 preclínicos de los estudios convencionales de seguridad farmacológica o de toxicidad a dosis repetidas en monos, no revelaron riesgos especiales para los seres humanos. La administración intravenosa y subcutánea en monos, se asoció a reducciones en el recuento de 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 inhibitor 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

### **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°C.

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.

### 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 reconstituída, 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 reconstituída no se utiliza inmediatamente se debe:
  - Proteger de la luz solar.
  - Conservar por debajo de 30°C, 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 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 una 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. 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  
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 <http://www.ema.europa.eu>.

## **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

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 (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs 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, 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(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

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, 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

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, 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 vender 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

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. IDENTIFICADOR 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, 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

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, 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

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, edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada. Subunidades de un envase múltiple, no vender 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

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. IDENTIFICADOR 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, 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

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, 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

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, edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada. Subunidades de un envase múltiple, no vender 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

**9. 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

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. IDENTIFICADOR 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 reconstitución)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y polisorbato 80

**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°C.  
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  
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 reconstitución)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y polisorbato 80

**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 °C.  
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  
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 reconstitución)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y polisorbato 80

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable. 1 vial. Subunidad de un envase múltiple, no vender 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 °C.  
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  
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) 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 los 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.

## **Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)**

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 de estos, 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 Nucala.

### **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 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

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

### GEPA

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

### SHE

Este medicamento no está indicado para el uso en **adolescentes o niños menores de 18 años** para el tratamiento del 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, 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, 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 sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 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, la enfermera 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 una inyección cada cuatro semanas.

#### **RSCcPN**

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

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

En el otro lado del prospecto puede encontrar las Instrucciones de uso de la pluma precargada.

#### **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 deben inyectar la siguiente dosis de Nucala tan pronto como lo recuerden. Si no 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) está 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)
- 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)
- reacciones 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
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada)

**Raros:** pueden afectar hasta 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°C y 8°C)

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°C), y 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, 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  
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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@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: <http://www.ema.europa.eu>

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

Administración una vez cada 4 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 debería recibir entrenamiento de cómo usar la pluma precargada. Nucala pluma precargada es solo para uso **debajo de la piel** (subcutáneo).

### Cómo conservar Nucala

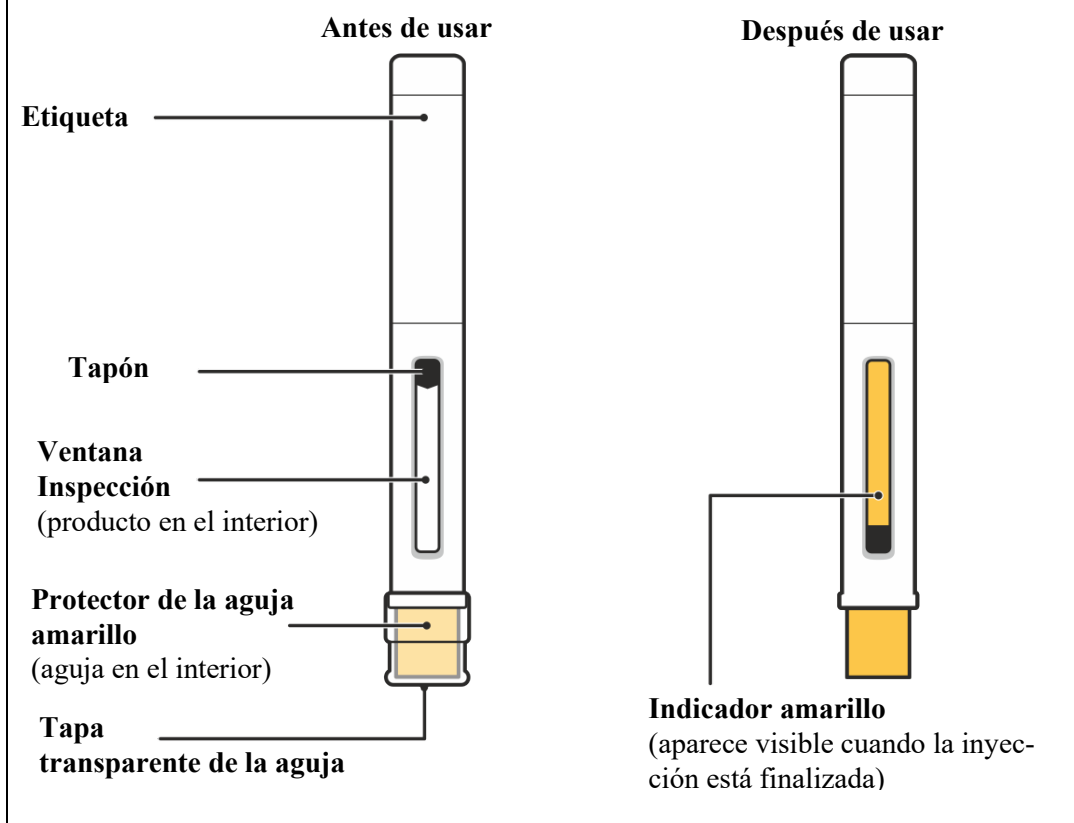
- Mantener refrigerado antes de su uso.
- No congelar.
- Conservar la pluma precargada en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Si es necesario, la pluma precargada puede mantenerse a temperatura ambiente, por debajo de 30°C durante 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°C.

### 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

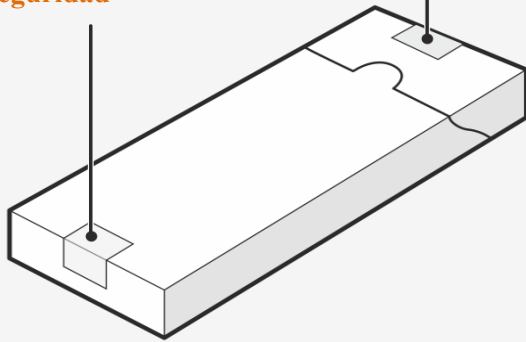
### 1. Prepare lo que necesite

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)

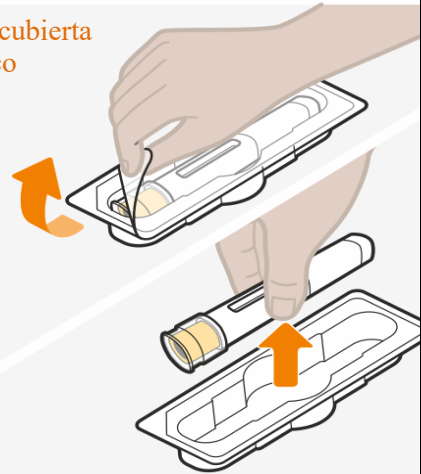
## 2. Retire su pluma precargada

Sellos de seguridad



Asegúrese de que los sellos de seguridad no están rotos

Retire la cubierta de plástico



Retire la pluma de la bandeja

- 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

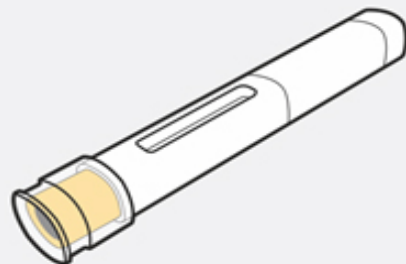
Revisar la fecha de caducidad



Revisar el producto



Esperar 30 minutos



- 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 si la fecha de caducidad ha pasado.

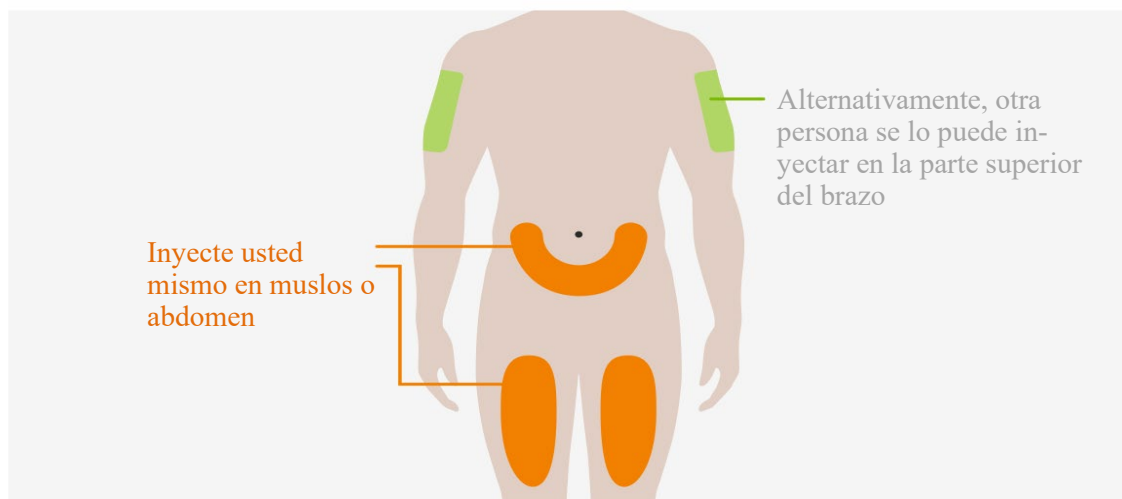
**No** caliente la pluma en el microondas, con agua caliente o luz solar directa.

**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



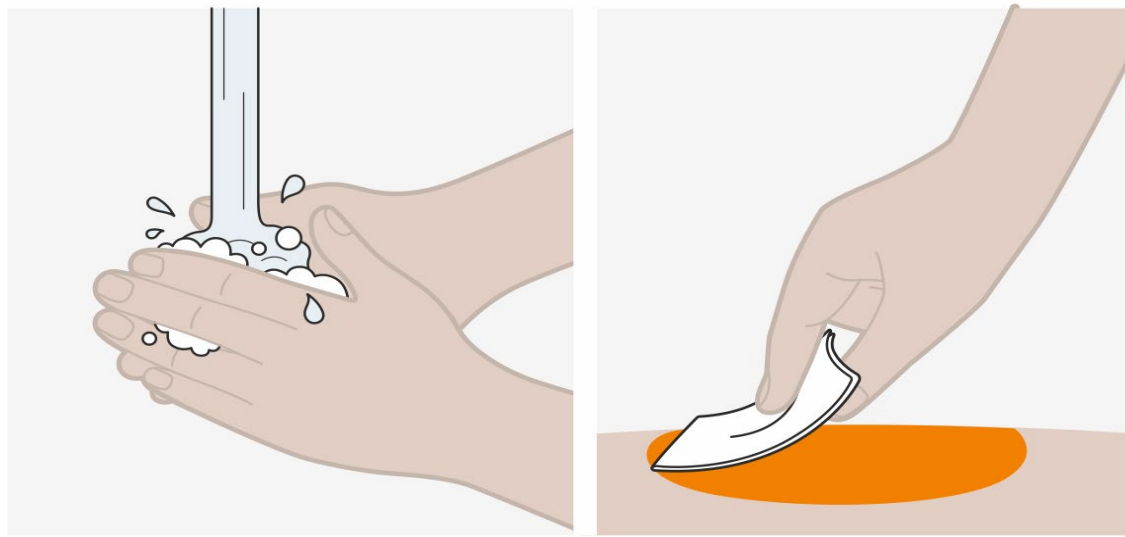
- Usted puede inyectar Nucala en sus muslos o abdomen.
- Si otra persona le administra la inyección, puede realizarlo en la parte superior del brazo.
- Si necesita más de una inyección para completar su dosis, entonces deje por lo menos 5 cm de distancia entre cada lugar de inyección.

**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

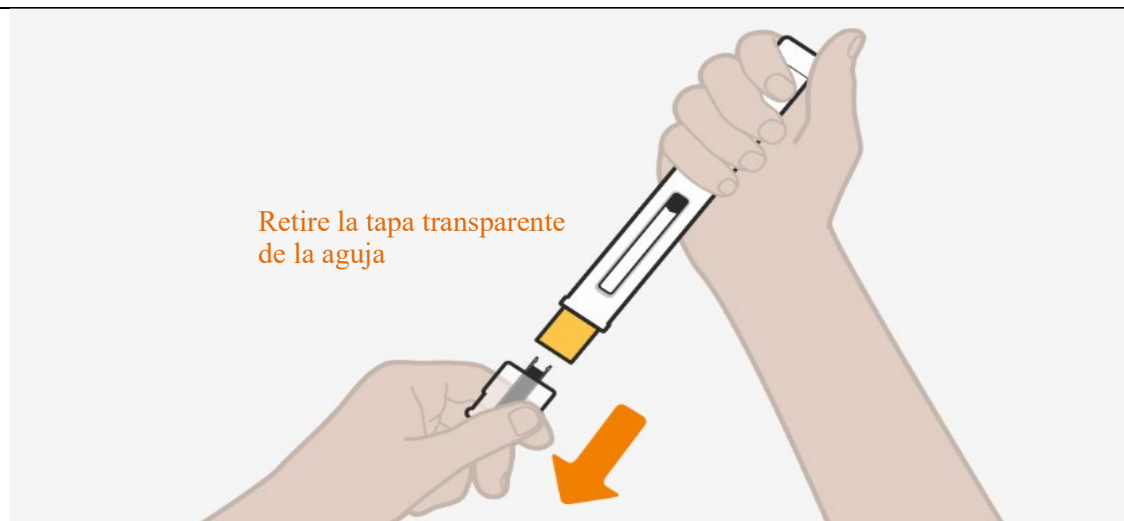


- Lave sus manos con agua y jabón.
- Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol y deje que la piel se seque al aire.

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

## Inyectar

### 6. Retire la tapa transparente de la aguja

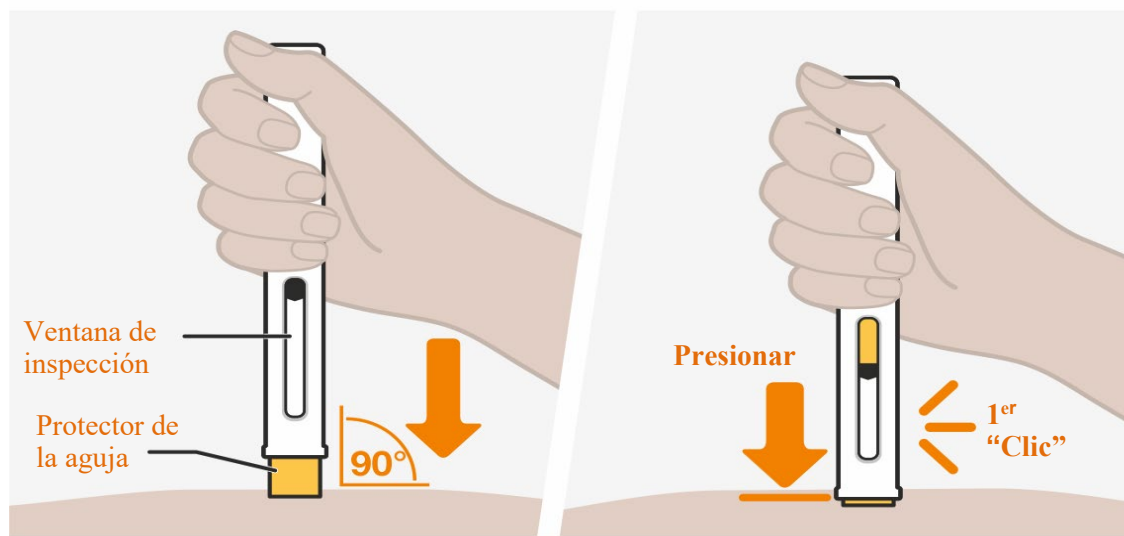


- Retire la tapa transparente de la aguja de la pluma tirando de ella firmemente hacia afuera.
- No se preocupe si ve una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.
- Inyecte directamente después de retirar la tapa de la aguja, y **siempre** dentro de los siguientes 5 minutos.

**No** toque con los dedos la protección amarilla de la aguja. Esto puede activar la pluma demasiado pronto y puede causar daños en 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

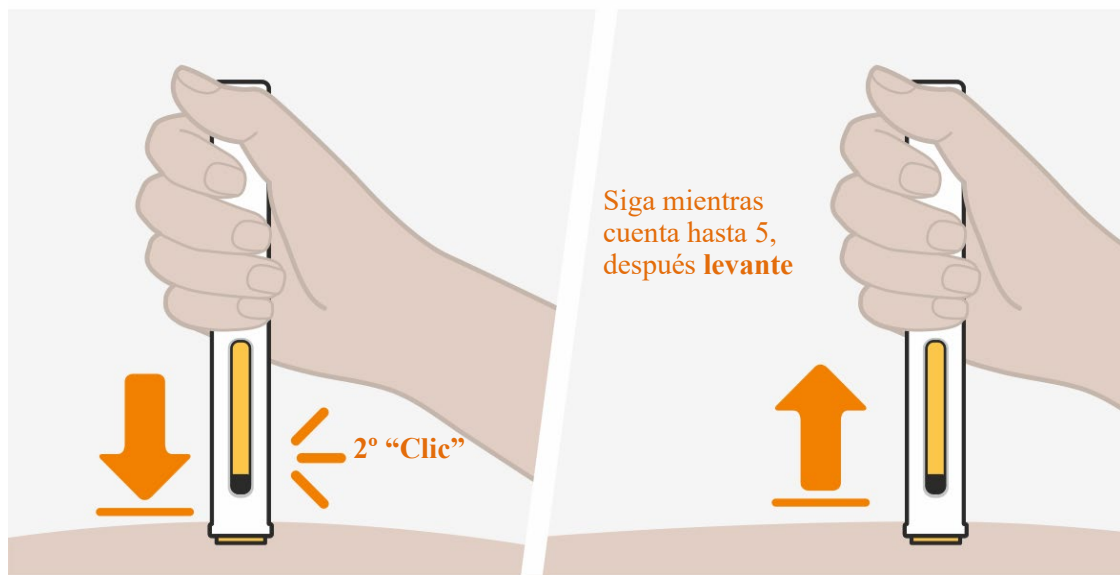


- Mantenga la pluma con la ventana de inspección hacia usted, para que pueda verla, y con el protector amarillo de la aguja hacia abajo.
- Coloque la pluma directamente en el lugar de la inyección con el protector amarillo de la aguja contra la superficie de la piel, tal y como se muestra en la figura.
- 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, puede significar que no reciba 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 segundo "clic", y el tope y el indicador amarillo hayan dejado de moverse y completen 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 2° "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) 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 los 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.

## **Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)**

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 de estos, 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 Nucala.

### **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 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

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

#### GEPA

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

#### SHE

Este medicamento no está indicado para el uso en **adolescentes o niños menores de 18 años** para el tratamiento del 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, 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, 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 sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 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, la enfermera o un cuidador entrenado.

#### **Asma eosinofílica grave**

**La dosis recomendada** en adultos y adolescentes a partir de 12 años es de 100 mg. Tendrá una inyección cada cuatro semanas.

#### **RSCcPN**

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

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

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 puede haberse administrado demasiado Nucala.

#### **Si olvidó una dosis de Nucala**

Usted o su cuidador deben 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) está 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)
- 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)
- reacciones 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
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada)

**Raros:** pueden afectar hasta 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°C y 8°C)

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La jeringa precargada de Nucala puede ser retirada de la nevera y conservada en el embalaje exterior sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 30°C), y 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, 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  
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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@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: <http://www.ema.europa.eu>

## 7. Instrucciones de uso paso a paso de Nucala 100 mg jeringa precargada

Administración una vez cada 4 semanas.

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

### Cómo conservar Nucala

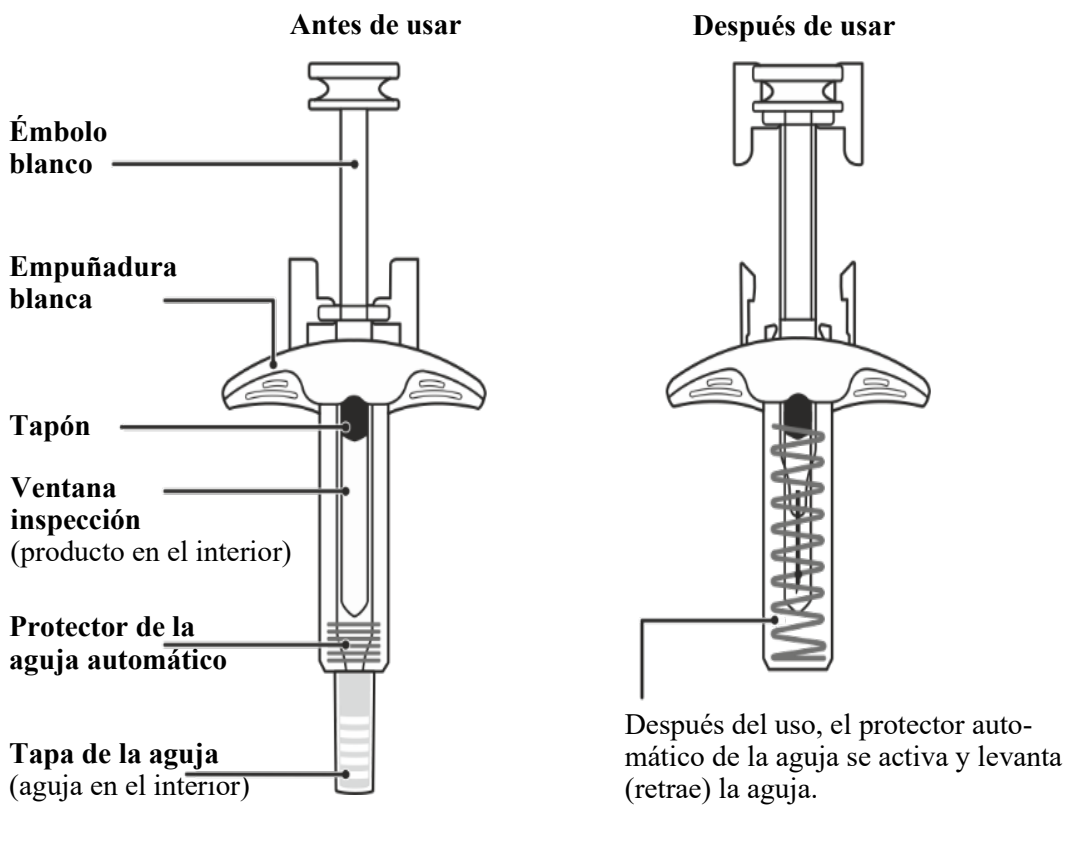
- Mantener refrigerado antes de su uso.
- No congelar.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Si es necesario, la jeringa precargada puede mantenerse a temperatura ambiente, por debajo de 30°C durante 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°C.

### 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 está dañada.
- **No** retire la tapa de la aguja hasta justo antes de su inyección.

## Conozca su jeringa precargada



## Preparación

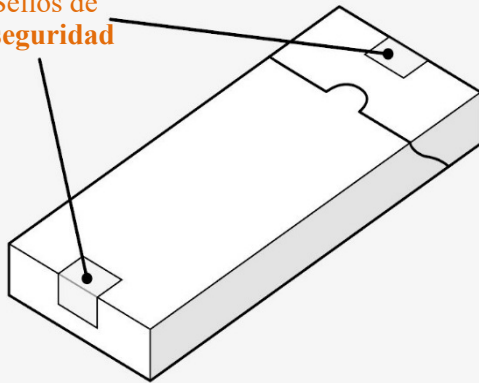
### 1. Prepare lo que necesite

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)

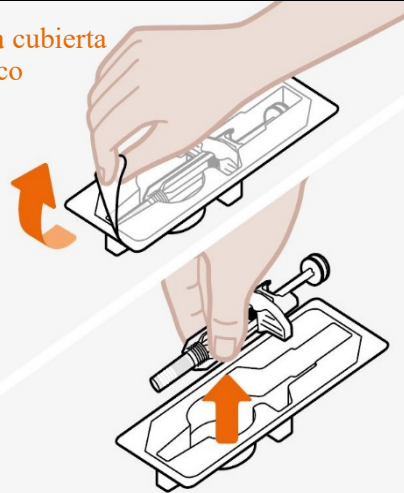
## 2. Retire su jeringa precargada

Sellos de seguridad



Asegúrese de que los sellos de seguridad no están rotos

Retire la cubierta de plástico



Retire la jeringa de la bandeja

- 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

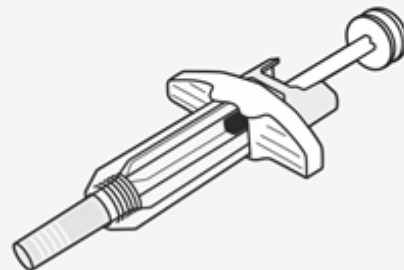


Revisar la fecha de caducidad

Revisar el producto



Esperar 30 minutos



- 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 si la fecha de caducidad ha pasado.

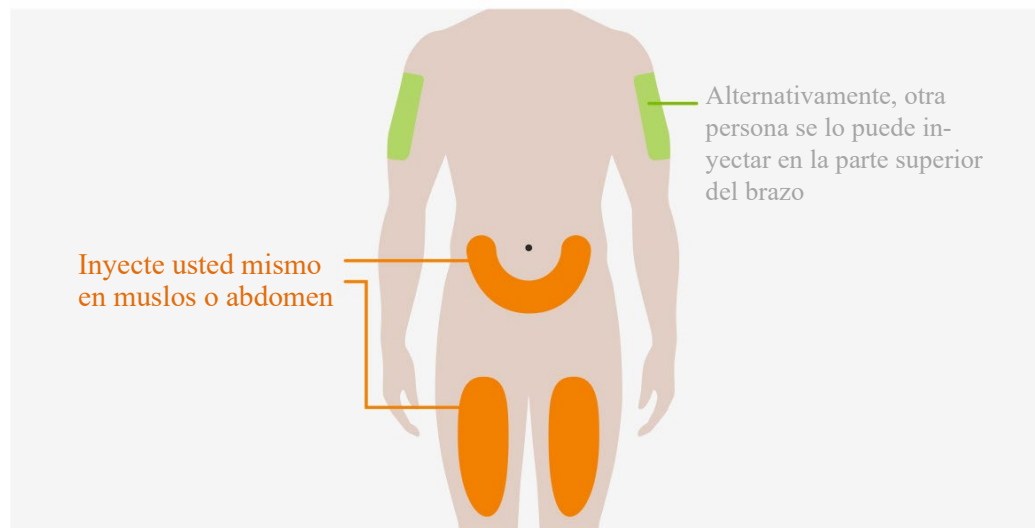
**No** caliente la jeringa en el microondas, con agua caliente o luz solar directa.

**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

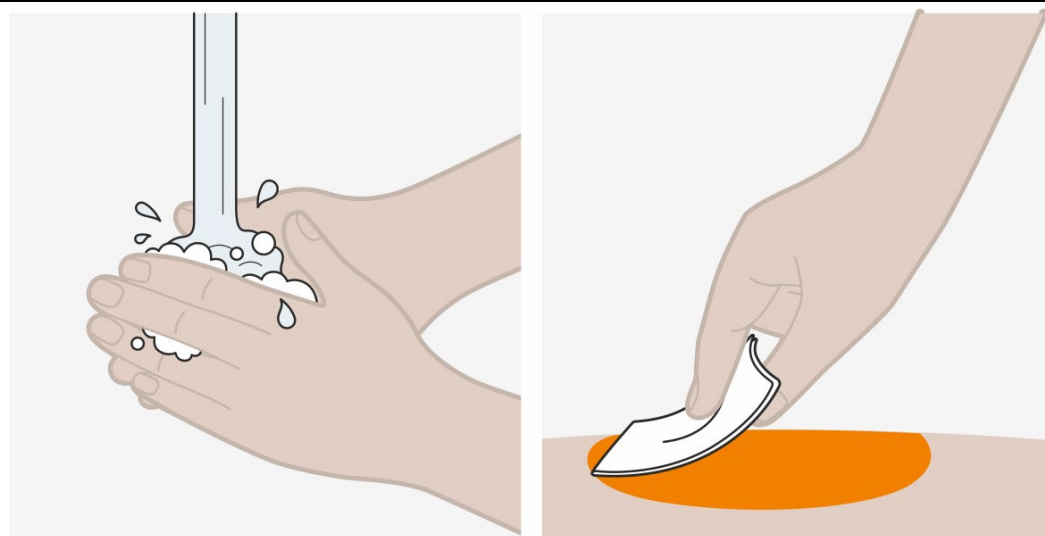


- Usted puede inyectar Nucala en sus muslos o abdomen.
- Si otra persona le administra la inyección, puede realizarlo en la parte superior del brazo.
- Si necesita más de una inyección para completar su dosis, entonces deje por lo menos 5 cm de distancia entre cada lugar de inyección.

**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 con firmeza, extendiendo 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.

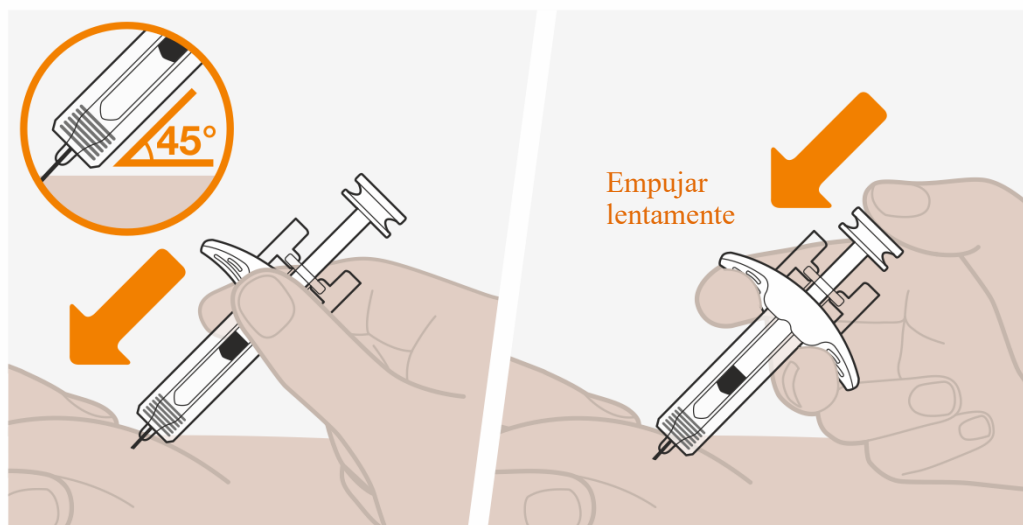
**No** toque el émbolo en esta etapa, ya que accidentalmente puede expulsar el líquido y no recibirá la dosis completa.

**No** expulsar ninguna burbuja de aire de la jeringa.

**No** vuelva a colocar la tapa de la aguja en la jeringa. Esto podría causar una lesión en la aguja.

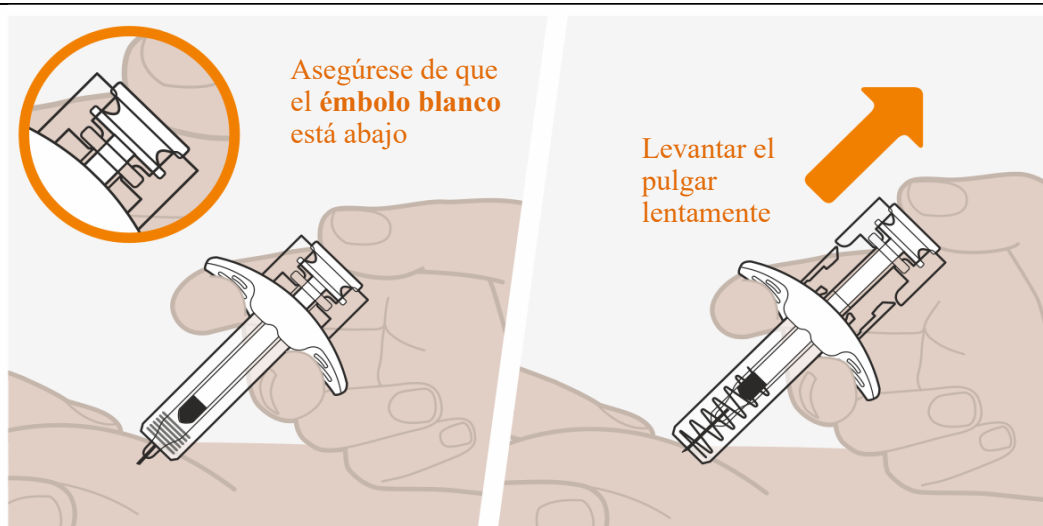


## 7. Comenzar la inyección



- 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 los 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 Nucala.

### 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 embarazadas 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 sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 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 debe 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 está 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)
- reacciones 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
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada)

**Raros:** pueden afectar hasta 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 °C y 8 °C)

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La jeringa precargada de Nucala puede ser retirada de la nevera y conservada en el embalaje exterior sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C), y 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, 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  
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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tel: + 372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

### **Slovenská republika**

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

### **Italia**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: +357 80070017

### **Sverige**

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

### **Latvija**

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

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@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: <http://www.ema.europa.eu>

## 7. Instrucciones de uso paso a paso de Nucala 40 mg jeringa precargada

Administración una vez cada 4 semanas.

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

### Cómo conservar Nucala

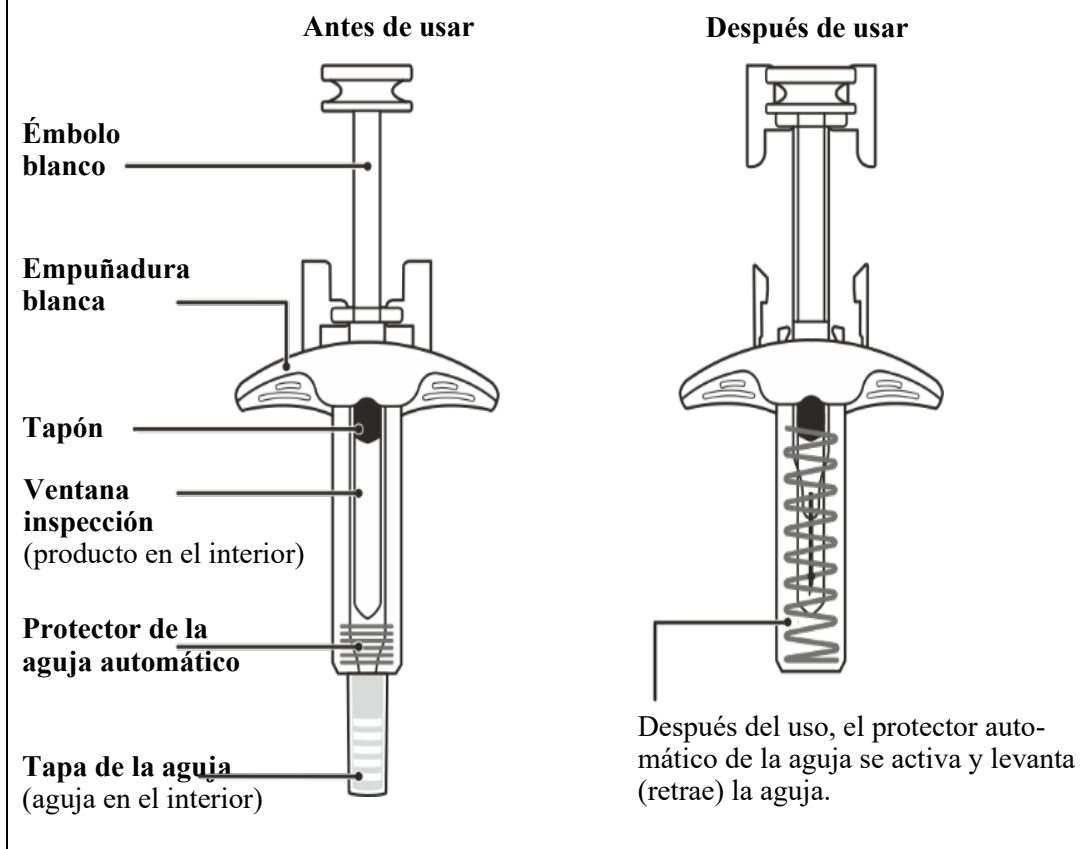
- Mantener refrigerado antes de su uso.
- No congelar.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Si es necesario, la jeringa precargada puede mantenerse a temperatura ambiente, por debajo de 30 °C durante 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 °C.

### 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 está dañada.
- **No** retire la tapa de la aguja hasta justo antes de su inyección.

## Conozca su jeringa precargada



## Preparación

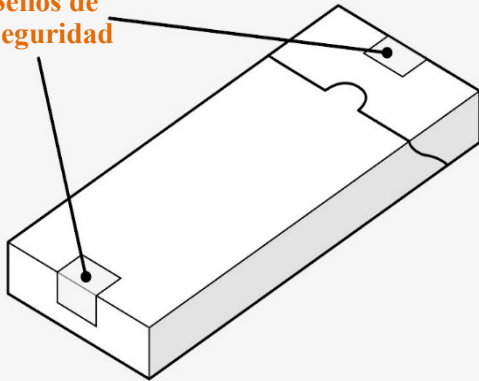
### 1. Prepare lo que necesite

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)

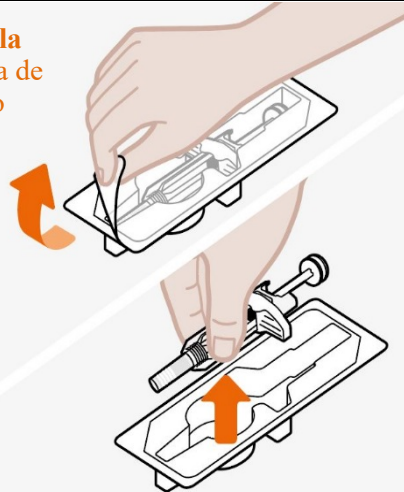
## 2. Retire su jeringa precargada

Sellos de seguridad



Asegúrese de que los sellos de seguridad no están rotos

Retire la cubierta de plástico



Retire la jeringa de la bandeja

- 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.
- Sujutando 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

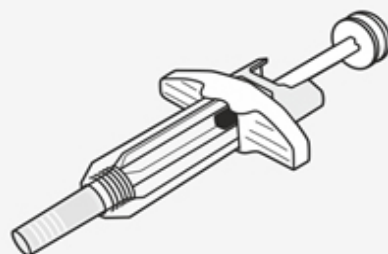
Revisar la fecha de caducidad



Revisar el producto



Esperar 30 minutos



- 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 si la fecha de caducidad ha pasado.

**No** caliente la jeringa en el microondas, con agua caliente o luz solar directa.

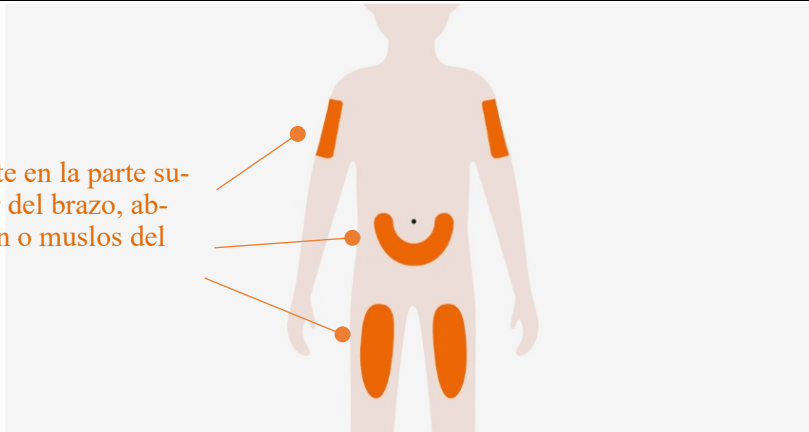
**No** inyecte la solución si se presenta turbia o descolorida, o tiene partículas.

**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

Inyecte en la parte superior del brazo, abdomen o muslos del niño

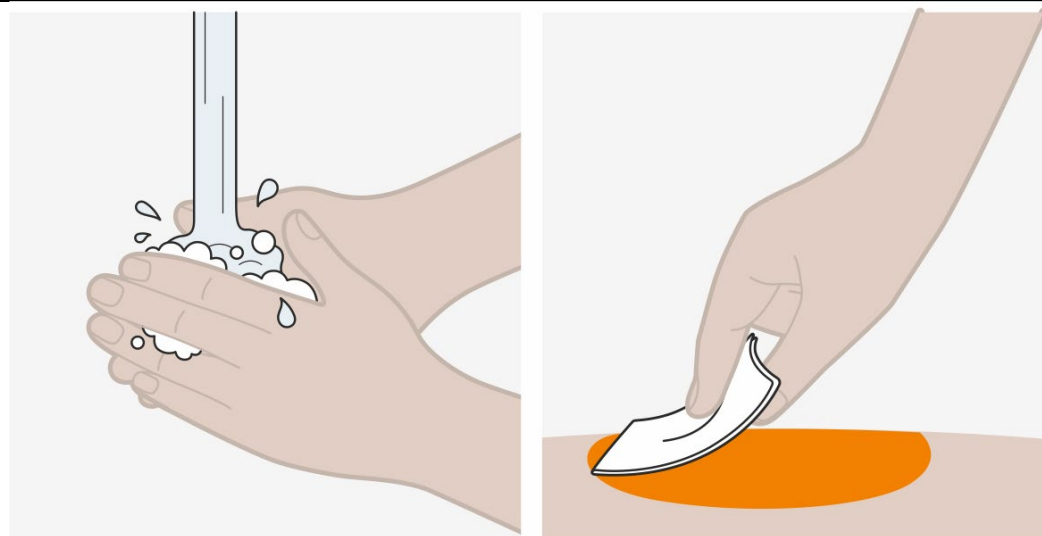


- Usted puede inyectar Nucala en la parte superior del brazo, abdomen o muslos del niño que está a su cargo.

**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.

6. Retire la tapa de la aguja



- Retire la tapa de la aguja de la jeringa tirando de ella con firmeza, extendiendo 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.

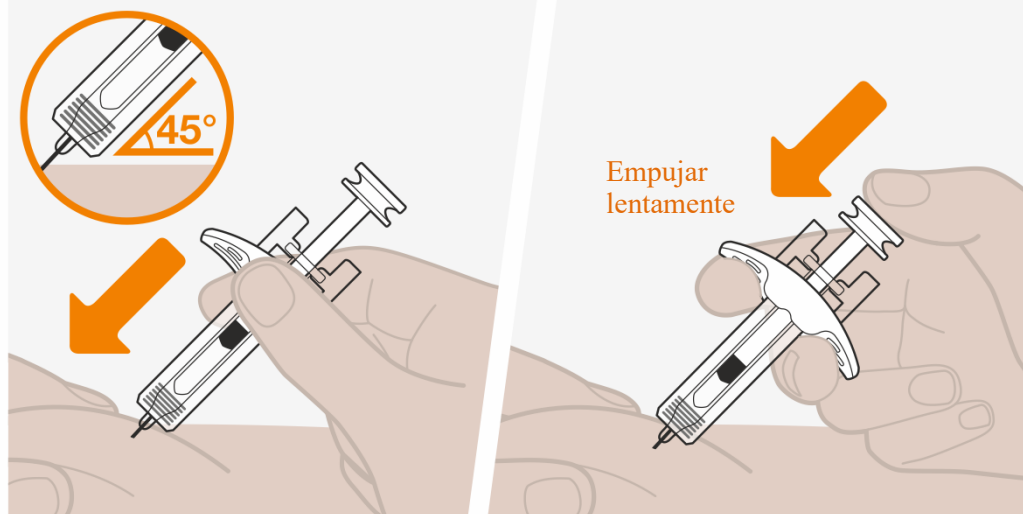
**No** toque la aguja.

**No** toque el émbolo en esta etapa, ya que accidentalmente puede expulsar el líquido y no recibirá la dosis completa.

**No** expulsar ninguna burbuja de aire de la jeringa.

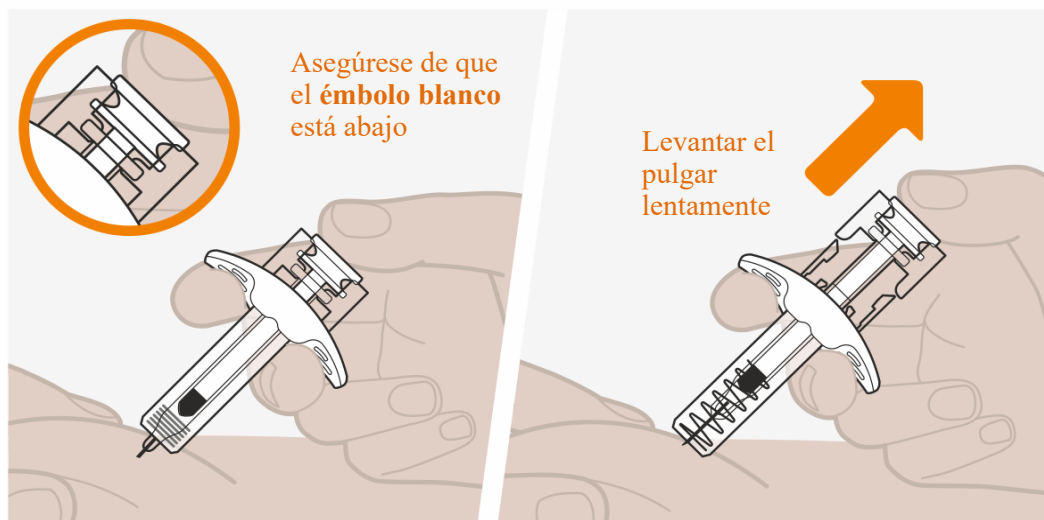
**No** vuelva a colocar la tapa de la aguja en la jeringa. Esto podría causar una lesión en la aguja.

## 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) 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 los 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.

## **Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)**

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 de estos, 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 Nucala.

### **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 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 y SHE

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 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**

#### Adultos

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

#### **GEPA**

#### Adultos y adolescentes a partir de 12 años

**La dosis recomendada** para 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**

#### Adultos

**La dosis recomendada** en adultos y 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) está teniendo una reacción **busque atención médica inmediatamente.**

Si usted (o su hijo) ha tenido alguna vez una reacción similar a cualquier 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)
- 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)
- reacciones 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
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada)

**Raros:** pueden afectar hasta 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/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C.

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.

### 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  
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

#### 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

**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 hf.  
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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@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: <http://www.ema.europa.eu>



**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 2°C y 30°C 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 inyecciones** 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°C, 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.