

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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

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).

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.

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

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

Niños de 6 a 11 años

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.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La posología de Nucala 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 secciones 5.1 y 5.2).

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).

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.

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 Nucala 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

Para poder mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado se deben recoger claramente en la historia del paciente.

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

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

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

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración

Se han producido reacciones sistémicas agudas y retardadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), tras la administración de Nucala. 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).

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 Nucala, y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento.

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

Adultos y adolescentes

En estudios clínicos realizados en sujetos con asma eosinofílica refractaria grave, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza, las reacciones en el lugar de la inyección, y el dolor de espalda.

Tabla de reacciones adversas

Durante los tres estudios clínicos controlados con placebo de 24 y 52 semanas de duración, un total de 896 sujetos adultos y 19 adolescentes con asma eosinofílica refractaria grave, recibieron una dosis subcutánea, o una dosis intravenosa de mepolizumab. La tabla que figura a continuación, presenta las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab administrado por vía subcutánea (n=263).

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.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
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. 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 fueron erupción, rubefacción y mialgia. Estas manifestaciones se notificaron con poca frecuencia y en $< 1\%$ de los sujetos que recibieron mepolizumab 100 mg por vía subcutánea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el lugar de la inyección

En 2 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.

Población pediátrica

En un total de 37 adolescentes (de 12 a 17 años) que participaron en cuatro estudios controlados con placebo de 24 a 52 semanas de duración (25 tratados con mepolizumab por vía intravenosa o subcutánea) y en un total de 36 pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) que recibieron mepolizumab por vía subcutánea en un estudio abierto no controlado de 12 semanas de duración, el perfil de eventos adversos fue similar al observado en adultos. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. 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

No hay experiencia clínica en relación a la sobredosis de mepolizumab.

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 citoquina 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

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/ μ L al inicio del tratamiento a 40 cél/ μ L en la semana 32 (N=182), lo que supuso una reducción del 84% en comparación con placebo.

Tras la administración subcutánea de mepolizumab cada 4 semanas durante 12 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 12 de 386 a 42 (n = 22) en los pacientes que recibieron 40 mg (peso <40 kg) y de 331 a 55 cél/ μ L (n = 10) en los pacientes que recibieron 100 mg (peso \geq 40 kg), lo que supuso una reducción desde el inicio del tratamiento del 89% y 83%, respectivamente.

En adultos, adolescentes y niños, la magnitud de esta reducción se observó dentro de las 4 semanas de tratamiento.

Inmunogenicidad

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 tratados con dosis subcutáneas de 100 mg se han detectado anticuerpos anti-mepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab. 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. En un sujeto adulto 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

La eficacia de mepolizumab se evaluó en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble-ciego, de grupos paralelos, de duración entre 24-52 semanas, con un grupo específico de pacientes de 12 años de edad o mayores, que recibían tratamiento para asma eosinofílica refractaria 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 beta₂-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 (FEV₁<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 FEV₁ 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
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n= 155
Tasa exacerbación/año	1,24	1,46	1,15	2,40
Porcentaje de reducción	48%	39%	52%	
Razón de tasas (mepolizumab/placebo) (IC 95%)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
P-Valor	<0,001	<0,001	<0,001	-

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 principal fue la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes de asma, y en ambos brazos de tratamiento con mepolizumab, se produjo una reducción de la frecuencia de exacerbaciones estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en comparación con placebo. La Tabla 2 incluye los resultados de las variables primaria y secundarias en pacientes tratados con mepolizumab vía subcutánea o placebo.

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

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

Porcentaje de reducción	61%	–
Razón de tasas (IC 95%)	0,39 (0,18; 0,83)	
P-Valor	0,015	
Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización		
Tasa de exacerbación por año	0,03	0,10
Porcentaje de reducción	69%	–
Razón de tasas (IC 95%)	0,31 (0,11; 0,91)	
P-Valor	0,034	
FEV₁ (mL) pre-broncodilatador en la semana 32		
Situación basal (DE)	1.730 (659)	1.860 (631)
Media del cambio respecto a la situación basal (EE)	183 (31)	86 (31)
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	98	
IC 95%	(11, 184)	
P-Valor	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) en la semana 32		
Situación basal (DE)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Media del cambio respecto a la situación basal (EE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
IC 95%	(-10,2, -3,8)	
P-Valor	<0,001	

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

La Tabla 3 muestra los resultados de un análisis combinado de los dos estudios de exacerbaciones (MEA112997 y MEA115588) por recuento de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento. En el brazo 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
MEA112997+MEA115588		
<150 cél/μL		
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)	---
150 a <300 cél/μL		
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)	---

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
300 a <500 cél/μL		
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)	---
≥500 cél/μL		
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 ≥ 150 cél/μL al inicio del estudio o un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 cél/μL en los 12 meses anteriores a la visita basal. Durante el periodo de tratamiento, se administró a los pacientes mepolizumab o placebo una vez cada 4 semanas. Durante el estudio, los pacientes continuaron utilizando su tratamiento actual para el asma, con la excepción de la dosis de OCS, que se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de dosis de OCS (semanas 4-20), siempre que se mantuviese el control del asma.

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

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

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

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

P-Valor	0,008	
VARIABLES SECUNDARIAS (SEMANAS 20-24)		
Reducción en la dosis diaria de OCS hasta 0 mg/día	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (IC 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
P-Valor	0,414	
Reducción en la dosis diaria de OCS hasta ≤5mg/día	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
P-Valor	0,025	
Mediana % de reducción en la dosis diaria de OCS desde el inicio (IC 95%)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Diferencia de la mediana (IC 95%)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
P-Valor	0,007	

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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración subcutánea a pacientes con asma, mepolizumab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis, en el rango de dosis entre 12,5 mg y 250 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.

Población Pediátrica

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

Se investigó la farmacocinética pediátrica en un estudio abierto, no controlado de 12 semanas de duración, después de la administración por vía subcutánea en sujetos de 6 a 11 años con asma 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)

Los datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad) a lo largo de los estudios clínicos son limitados (N=90). Sin embargo, en el análisis farmacocinético poblacional, no hubo indicios de un efecto debido a la edad en la farmacocinética de mepolizumab en el rango de edad de 12-82 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de mepolizumab. De acuerdo 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.

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
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

Nucala no contiene conservantes, por lo que 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 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 1000 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 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.

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
Currabinny
Carrigaline
County Cork
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

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 N. 90,
Torrile, 43056,
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 informes periódicos de seguridad 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 informe periódico de seguridad 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 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 (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.

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.
Currabinny
Co. Cork
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.
Currabinny
Co. Cork
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

Componente de un envase múltiple, no vender por separado.
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.

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.
Currabinny
Co. Cork
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

EXP

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 usuario

Nucala 100 mg polvo para solución inyectable mepolizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

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** 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 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.

Mepolizumab, la sustancia activa de Nucala, bloquea una proteína llamada *interleucina-5*. Al bloquear la acción de esta proteína, se limita la producción de más 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 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

El uso de este medicamento no está indicado en **niños menores de 6 años de edad**.

Uso de Nucala con otros medicamentos

Informe a su médico si 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 tomar sus medicamentos para prevenir el asma de forma repentina**. Estos medicamentos (especialmente los llamados *corticosteroides*) deben dejar de tomarse 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.

3. Cómo usar Nucala

Nucala le será administrado por su médico, enfermero o profesional sanitario mediante una inyección justo bajo su piel (inyección subcutánea).

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.

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 los síntomas y los ataques de asma vuelvan a aparecer.

Si los síntomas de su asma 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 están teniendo una reacción **busque atención médica inmediatamente**.

Si usted o su hijo han 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:

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- dolor de cabeza.

Efectos adversos 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).

Efectos adversos 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 y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
 Currabinny
 Carrigaline
 County Cork

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

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
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: + 34 902 202 700
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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

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 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK 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:**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 por vía subcutánea.

Nucala no contiene conservantes, por lo que 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.

El nombre comercial (Nucala) y el número de lote del producto administrado se deben recoger claramente en la historia del paciente.

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 1000 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:
 - a. Proteger de la luz solar.
 - b. Conservar por debajo de 30°C, no congelar.
 - c. 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.

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. 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.