

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NUCALA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg Mepolizumab

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene 100 mg de mepolizumab. Después de la reconstitución, cada ml de solución contiene 100 mg de mepolizumab.

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), dirigido contra la interleucina humana 5 (IL-5) producida en células ováricas de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución inyectable
Polvo blanco liofilizado.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

INDICACIONES

NUCALA está indicado como tratamiento adicional de mantención para asma grave eosinofílica en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

NUCALA debe ser administrado por un profesional de la salud.

Después de la reconstitución, *NUCALA* sólo debe administrarse como inyección subcutánea (p. ej., parte superior del brazo, muslo o abdomen) (Véase *Uso y manejo*).

Poblaciones

Adultos y Adolescentes (12 años de edad y mayores)

La dosis recomendada es de 100 mg de *NUCALA* administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños de 6 a 11 años de edad

La dosis recomendada es de 40 mg de *NUCALA* administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Cada vial de *NUCALA* debe utilizarse para un solo paciente y se debe desechar el contenido restante del vial.

Niños (menores de 6 años de edad)

La seguridad y eficacia de *NUCALA* no se ha establecido en niños menores de 6 años de edad.

Ancianos (65 años o mayores)

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (véase *Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes*).

Insuficiencia renal

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase *Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes*).

Insuficiencia hepática

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase *Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes*).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

NUCALA no debe usarse para tratar las exacerbaciones agudas del asma.

Los eventos adversos o las exacerbaciones relacionados con asma pueden ocurrir durante el tratamiento con *NUCALA*. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si el asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con *NUCALA*.

La discontinuación abrupta de los corticosteroides después de iniciar el tratamiento con *NUCALA* no se recomienda. Las reducciones en las dosis de corticosteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y reacciones a la administración

Las reacciones sistémicas agudas y retrasadas, lo que incluye reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo, hipotensión) han ocurrido después de la administración de *NUCALA*. Estas reacciones por lo general ocurren en un lapso de horas de la administración, pero en algunos casos tienen un inicio retrasado (es decir, días).

Infecciones parasitarias

Los eosinófilos pueden participar en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos se excluyeron de participar en el programa clínico. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos deben tratarse por la infección antes del tratamiento con mepolizumab. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con mepolizumab y no responden al tratamiento contra helmintos, debe considerarse la discontinuación temporal de *NUCALA*.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios formales de interacciones con mepolizumab.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos. Los estudios en animales no mostraron efectos adversos del tratamiento anti-IL5 en la fertilidad (véase *Datos de Seguridad Preclínicos*).

Embarazo

No se conoce el efecto de mepolizumab sobre el embarazo en humanos. No se han encontrado efectos relacionados con el tratamiento en el desarrollo embrio-fetal o posnatal en estudios animales (véase *Datos de Seguridad Preclínicos*).

NUCALA debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial al feto.

Lactancia

No hay datos relacionados con la excreción de mepolizumab en la leche de humanos. Sin embargo, se excretó mepolizumab en la leche de monos cinomólogos a concentraciones inferiores a 0,5% de lo detectado en plasma.

Debe tomarse una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar *NUCALA*, considerando la importancia de la leche materna para el lactante y la importancia del medicamento para la madre.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios para investigar el efecto de mepolizumab sobre el desempeño en la capacidad para conducir o para operar maquinaria. No se anticiparía un efecto deletéreo sobre estas actividades a partir del perfil farmacológico de reacciones adversas de *NUCALA*.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de estudios Clínicos

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 a 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).

El perfil de seguridad de mepolizumab 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 fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (de entre 6 y 11 años de edad) con asma eosinofílica grave recibieron *NUCALA* durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de ellos recibieron *NUCALA* durante otras 52 semanas. No se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas en estudios de asma grave en adolescentes y adultos.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

| Clase de sistema órgano | Reacciones adversas | Frecuencia |
|--------------------------------|--|-------------------|
| Infecciones e infestaciones | Faringitis | frecuente |
| | Infección de vías respiratorias inferiores | frecuente |
| | Infección de vías urinarias | frecuente |

| Clase de sistema órgano | Reacciones adversas | Frecuencia |
|---|--|-------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | muy frecuente |
| Desórdenes del Sistema inmune | Reacciones de hipersensibilidad (reacción alérgica sistémica)* Anafilaxia ** | frecuente rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Congestión nasal | frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal superior | frecuente |
| Trastornos cutáneos y de tejido subcutáneo | Eccema | frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo | Lumbalgia | frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración | Reacciones relacionadas con la administración (sistémicas no alérgicas) ***Reacciones locales en el lugar de la inyección. Pirexia | frecuente |

* Se han notificado reacciones sistémicas, incluida hipersensibilidad, con una incidencia total comparable a la del placebo. Para ejemplos de las manifestaciones asociadas notificadas y una descripción del tiempo de inicio, ver sección de advertencias y precauciones

** De notificaciones espontáneas post comercialización.

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

Datos Post-comercialización

| Clase de sistema órgano | Reacciones adversas | Frecuencia |
|-------------------------------------|---|------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia | Rara |

SOBREDOSIS

No hay experiencia clínica con la sobredosis de *NUCALA*.

Se administraron dosis únicas de hasta 1500 mg de mepolizumab por vía intravenosa en un estudio clínico a pacientes con enfermedad eosinofílica sin evidencia de toxicidades relacionadas con la dosis.

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para una sobredosis con mepolizumab. En caso de sobredosis, hay que proporcionar al paciente medidas de soporte con la vigilancia apropiada según se requiera.

El manejo ulterior debe ser según se indique clínicamente o como lo recomiende el centro nacional de control de intoxicaciones, en los lugares en que esté disponible.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías aéreas, otros medicamentos sistémicos de enfermedades obstructivas de las vías aéreas.

R03DX09

Mecanismo de acción

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), que se dirige a interleucina humana 5 (IL-5) con alta afinidad y especificidad. IL-5 es la principal citocina responsable del crecimiento y diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de eosinófilos. Mepolizumab inhibe la bioactividad de IL-5 con potencia nanomolar al bloquear la unión de IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor IL-5 expresado en la superficie celular del eosinófilo, con lo que se inhibe la señalización IL-5 y se reduce la producción y supervivencia de eosinófilos.

Efectos farmacodinámicos

Tras la administración subcutánea de una dosis de 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas apacientes (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. 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/ 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 85% y 87%, 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.

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) 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 antimepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab durante la fase inicial corta del estudio. Ningún niño tuvo anticuerpos anti-mepolizumab detectables durante la fase a largo plazo del estudio. En un sujeto adulto 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.

FARMACOCINÉTICA

Después de la dosis subcutánea en sujetos con asma moderada/grave, mepolizumab exhibió una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis a lo largo de un rango de dosis de 12,5 mg a 250 mg, tras la administración subcutánea de una dosis única de 100mg, la farmacocinética de mepolizumab fue comparable entre las formulaciones.

Absorción

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

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

Distribución

Después de una sola administración intravenosa de mepolizumab a pacientes con asma, la media del volumen de distribución es de 55 a 85 mL/kg.

Metabolismo

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

Eliminación

Después de una sola administración intravenosa a pacientes con asma, la media de la depuración sistémica (CL) varió de 1,9 a 3,3 mL/día/kg, con una media de vida media terminal de aproximadamente 20 días. Después de la administración subcutánea de mepolizumab, la media de vida media terminal ($t_{1/2}$) varió de 16 a 22 días. En el análisis farmacocinético de la población se estimó que la depuración sistémica de mepolizumab fue de 3,1 mL/día/kg.

Poblaciones especiales de pacientes

La farmacocinética de población de mepolizumab se analizó para valorar los efectos de las características demográficas. El análisis de estos datos limitados sugiere que no se requieren ajustes de las dosis para raza o género.

Niños

Población Pediátrica

Los datos farmacocinéticos disponibles en población pediátrica son limitados (59 sujetos con esofagitis 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 es 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.

Pacientes ancianos (>65 años de edad)

No se han realizado estudios formales en pacientes ancianos. Sin embargo, en el análisis farmacocinético de población no hubo indicación de un efecto de la edad (12 a 82 años de edad) en la farmacocinética de mepolizumab.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para investigar la alteración renal sobre la farmacocinética de mepolizumab. Con base en los análisis de farmacocinética de la población, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con valores de depuración de creatinina entre 50-80 mL/min. Se cuenta con datos disponibles limitados con valores de depuración de creatinina <50 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales para investigar la alteración hepática sobre la farmacocinética de mepolizumab. Dado que mepolizumab se degrada por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, no restringidas al tejido hepático, los cambios en la función hepática tienen pocas probabilidades de tener algún efecto sobre la eliminación de mepolizumab.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Asma grave

La eficacia de *NUCALA* en el tratamiento de un grupo objetivo de sujetos con asma grave eosinofílica se valoró en 3 estudios clínicos con asignación al azar, doble ciegos, con grupo paralelo de entre 24-52 semanas de duración, en pacientes de 12 años de edad y mayores. Estos estudios se diseñaron para evaluar la eficacia de *NUCALA* administrado una vez cada 4 semanas por inyección subcutánea o intravenosa en pacientes con asma grave eosinofílica no controlado con su estándar de atención [p. ej., corticosteroides inhalados (ICS), corticosteroides orales (OCS), combinación de ICS y agonistas adrenérgicos beta₂ de acción prolongada (LABA), modificadores de leucotrieno, agonistas adrenérgicos beta₂ de acción breve (SABA)].

Estudios controlados con placebo

En MEA112997, un estudio con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelo, multicéntrico de 52 semanas de duración en 616 pacientes, los resultados demostraron que mepolizumab (75 mg, 250 mg o 750 mg) redujo de forma significativa las exacerbaciones de asma cuando se administró por vía intravenosa en comparación con placebo. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el efecto apreciado entre las 3 dosis estudiadas. Los recuentos de eosinófilos en sangre mayores o iguales a 150 células/ μ l en el momento de ingreso; o eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l en los 12 meses anteriores predijeron los sujetos que se beneficiarían más del tratamiento con *NUCALA*. Los resultados de este estudio se usaron para determinar la selección de dosis para estos estudios usando la administración subcutánea de mepolizumab. *NUCALA* no está indicado para uso intravenoso y sólo debe administrarse por vía subcutánea.

Reducción de exacerbaciones (MEA115588)

MEA115588 fue un estudio con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, con grupo paralelo, multicéntrico que valoró la eficacia y seguridad de mepolizumab como tratamiento de adición en 576 pacientes con asma grave eosinofílica. Este estudio evaluó la frecuencia de exacerbaciones clínicamente significativas de asma, definidas como empeoramiento del asma que requiere el uso de corticosteroides orales/sistémicos y/o hospitalización y/o visitas a la sala de urgencias.

Los pacientes tenían 12 años de edad o más, con antecedentes de dos o más exacerbaciones de asma en los 12 meses anteriores y no controlados con sus tratamientos farmacológicos actuales para el asma [es decir, corticosteroides inhalados en dosis altas (ICS) en combinación con al menos otro controlador, como agonistas adrenérgicos beta2 de acción prolongada (LABA) o modificadores de leucotrieno]. Se permitió a los pacientes seguir un tratamiento con corticosteroides orales y que siguieran recibiendo su medicamento para el asma existente durante el estudio. Los pacientes con asma grave eosinofílica se identificaron mediante eosinófilos en sangre periférica mayores o iguales a 150 células/ μ l en un lapso de 6 semanas de la asignación al azar (primera dosis) o eosinófilos en sangre mayores o iguales a 300 células/ μ l en los 12 meses previos a la asignación al azar.

Los pacientes recibieron ya sea *NUCALA* 100 mg administrada por vía subcutánea (SC), mepolizumab 75 mg administrado por vía intravenosa (IV) o tratamiento con placebo una vez cada 4 semanas a lo largo de 32 semanas.

El criterio de evaluación primario, la reducción en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente significativas de asma fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$). La tabla 1 proporciona los resultados del criterio de evaluación primario y los criterios de evaluación secundarios de MEA115588.

Tabla 1: Resultados de los criterios de evaluación primario y secundarios a la Semana 32 en la población con intención de tratar (MEA115588)

| | <i>NUCALA</i> (100 mg SC) N= 194 | Placebo N= 191 |
|---|--|-------------------|
| Criterio de evaluación primario | | |
| Frecuencia de las exacerbaciones clínicamente significativas | | |
| Tasa de exacerbación por año | 0,83 | 1,74 |
| Reducción porcentual Tasa relativa (IC de 95%) | 53% 0,47 (0,35; 0,64) | - |

| | | |
|--|-------------------|-------------|
| valor p | <0,001 | |
| Criterios de evaluación secundarios | | |
| Frecuencia de exacerbaciones que requieren hospitalización/visitas a la sala de urgencias | | |
| Tasa de exacerbación por año | 0,08 | 0,20 |
| Reducción porcentual | 61% | — |
| Tasa relativa (IC de 95%) | 0,39 (0,18; 0,83) | |
| valor p | 0,015 | |
| Frecuencia de exacerbaciones que requieren hospitalización | | |
| Tasa de exacerbación por año | 0,03 | 0,10 |
| Reducción porcentual | 69% | — |
| Tasa relativa (IC de 95%) | 0,31 (0,11; 0,91) | |
| valor p | 0,034 | |
| VEF₁ (mL) antes del broncodilatador en la semana 32 | | |
| Media de cambio desde el valor basal (DE) | 183 (31,1) | 86 (31,4) |
| Diferencia (mepolizumab vs. placebo) | 98 | |
| IC de 95% | 11; 184 | |
| valor p | 0,028 | |
| Cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) a la semana 32 | | |
| Media de cambio desde el inicio (DE) | -16,0 (1,13) | -9,0 (1,16) |
| Diferencia (mepolizumab vs. placebo) | -7,0 | |
| IC de 95% | -10,2; -3,8 | |
| valor p | <0,001 | |

Reducción de corticosteroides orales (MEA115575)

MEA115575 evaluó el efecto de NUCALA 100 mg SC en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento (OCS) al tiempo que se mantenía el control del asma en sujetos con asma grave eosinofílica que dependían de corticosteroides sistémicos. Los pacientes tenían un recuento de eosinófilos en sangre periférica de $\geq 300/\mu\text{L}$ en los 12 meses previos a la detección o un recuento de eosinófilos en sangre periférica $\geq 150/\mu\text{L}$ al inicio. A los pacientes se les administró *NUCALA* o tratamiento con placebo una vez cada 4 semanas a lo largo del periodo de tratamiento. La dosis de OCS se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de OCS (Semanas 4-20), en tanto se mantuviese el control del asma. Durante el estudio, los pacientes continuaron con su tratamiento basal para el asma [es decir, corticosteroides inhalados a dosis altas (ICS) en combinación con al menos otro controlador, como agonistas adrenérgicos beta2 de acción prolongada (LABA) o modificadores de leucotrieno].

Este estudio inscribió a un total de 135 pacientes: media de edad de 50 años, 55% eran mujeres, 48% había recibido tratamiento con corticosteroides orales por al menos 5 años y tenía una media basal de dosis equivalente de prednisona de aproximadamente 13 mg por día.

El criterio de evaluación primario fue la reducción en la dosis diaria de OCS (semanas 20-24) mientras se mantuvo el control del asma en comparación con pacientes tratados con placebo (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de los criterios de evaluación primario y secundario en la población con intención de tratar (MEA115575).

| | NUCALA (100 mg SC) N= 69 | Placebo N= 66 |
|---|--------------------------------|-------------------|
| Criterio de evaluación primario | | |
| Reducción porcentual en OCS del inicio a las 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 (ICde 95%) | 2,39 (1,25; 4,56) | |
| Valor p | 0,008 | |
| Criterios de evaluación secundarios | | |
| Reducción en la dosis diaria de OCS (%) | | |
| Reducción de al menos 50% | 37 (54%) | 22 (33%) |
| Odds ratio (IC de 95%) | 2,26 (1,10; 4,65) | |
| valor p | 0,027 | |
| Reducción en la dosis diaria de OCS (%) | | |
| A ≤5mg/día | 37 (54%) | 21 (32%) |
| Odds ratio (IC de 95%) | 2,45 (1,12; 5,37) | |
| valor p | 0,025 | |
| Reducción en la dosis diaria de OCS | | |
| A 0 mg/Día | 10 (14%) | 5 (8%) |
| Odds ratio (ICde 95%) | 1,67 (0,49; 5,75) | |
| valor p | 0,414 | |
| Mediana del porcentaje de reducción en la dosis diaria de OCS | | |
| Mediana del % de reducción del inicio (IC de 95%) | 50,0 (20,0; 75,0) | 0,0 (-20,0; 33,3) |
| Mediana de diferencia (IC de 95%) | -30,0 (-66,7; 0,0) | |
| valor p | 0,007 | |

Además, se midió la calidad de vida relacionada con la salud usando SGQR. A la semana 24 hubo una mejoría estadísticamente significativa en la media de la calificación SGRQ para NUCALA en comparación con placebo: -5,8 (IC de 95%: -10,6; -1,0; P=0,019). A la Semana 24, la proporción de los sujetos con una disminución clínicamente significativa en la calificación SGRQ (definida como una disminución de al menos 4 unidades del inicio) fue mayor para NUCALA (58%, 40/69) en comparación con placebo (41%, 27/66).

El perfil de eficacia a largo plazo de NUCALA en pacientes con asma severo (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 consistente en general con los 3 estudios controlados con placebo.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS

Carcinogénesis/mutagénesis

Dado que mepolizumab es un anticuerpo monoclonal, no se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad.

Toxicología reproductiva

Fertilidad

No se observó ninguna alteración de la fertilidad en un estudio de toxicología de fertilidad y reproducción general en ratones realizados con un anticuerpo análogo que inhibe IL-5 en ratones. Este estudio no incluyó una camada o una valoración funcional de F1.

Embarazo

En monos, mepolizumab no ejerció efecto alguno sobre el embarazo o en el desarrollo embrionario/fetal y posnatal (lo que incluyó la función inmunitaria) de los descendientes. No se realizaron exploraciones en busca de malformaciones internas o esqueléticas. Los datos en monos cinomólogos demuestran que mepolizumab cruza la placenta. Las concentraciones de mepolizumab fueron aproximadamente 2,4 veces mayores en infantes que en las madres durante varios meses posparto y no afectaron el sistema inmunitario de los infantes.

Toxicología y farmacología animal

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

Los eosinófilos se han relacionado con respuestas del sistema inmunitario a ciertas infecciones parasitarias. Estudios realizados en ratones tratados con anticuerpos anti-IL-5 o genéticamente deficientes en IL-5 o eosinófilos no han mostrado una alteración en la capacidad para eliminar infecciones parasitarias.

PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

Lista de excipientes

Sacarosa

Polisorbato 80

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado

Ácido clorhídrico

Incompatibilidades

No mezclar la solución reconstituida para inyección con otros productos farmacológicos.

Vida útil

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Frasco ampolla sin abrir

Almacenar entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Proteger de la luz. Almacenar en el empaque original hasta su uso.

Solución reconstituida

Después de la reconstitución con agua para inyección, el producto permanece estable por hasta 8 horas cuando se almacena a menos de 30°C.

No congelar.

Durante la administración, no se requiere la protección de la luz.

Naturaleza y contenido del contenedor

NUCALA se presenta como un polvo liofilizado estéril en un frasco ampolla de vidrio tipo I de 10 mL con un tapón de goma de bromobutilo (no-látex) y una cubierta de aluminio

gris con una tapa levadiza de plástico. El medicamento se suministra en un frasco ampolla de un solo uso sin un conservador.

Instrucciones para uso/manejo

NUCALA se proporciona como un polvo liofilizado en un frasco ampolla de un solo uso únicamente para inyección subcutánea. *NUCALA* no contiene un conservador, por lo tanto, la reconstitución por parte del profesional de la salud debe hacerse bajo condiciones asépticas.

Una vez reconstituido, *NUCALA* contendrá una concentración de 100 mg/mL de mepolizumab. La solución reconstituida de mepolizumab, si no se usa de inmediato, debe almacenarse a menos de 30°C y no debe congelarse. Cualquier concentrado o solución no utilizados que sobren después de 8 horas deben desecharse.

Instrucciones de reconstitución

1. Reconstituir el contenido del frasco ampolla con **1,2 mL de agua estéril para inyección** de preferencia usando una jeringa de 2 a 3 mL y una aguja calibre 21. La solución reconstituida contendrá una concentración de 100 mg/mL de mepolizumab.
2. El chorro de agua estéril para inyección debe dirigirse en sentido vertical hacia el centro de la torta liofilizada. Permitir que el frasco ampolla repose a temperatura ambiental durante la reconstitución, haciéndolo girar con cuidado por 10 segundos con movimientos circulares a intervalos de 15 segundos hasta que el polvo se haya disuelto.

Nota: No agitar la solución reconstituida durante el procedimiento, ya que esto puede llevar a la formación de espuma o a precipitación. La reconstitución suele completarse en un lapso de 5 minutos después de que se ha añadido el agua estéril, pero puede tomar más tiempo.

3. Si se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánica (agitador) para reconstituir *NUCALA*, la reconstitución puede lograrse al agitar a 450 rpm no más de 10 minutos. De forma alternativa, agitar a 1.000 rpm por no más de 5 minutos es aceptable.
4. Inspeccionar de forma visual la solución reconstituida en cuanto a la presencia de partículas y claridad. La solución debe ser clara a opalescente, e incolora a amarillo pálido o marrón pálido, sin partículas visibles. Sin embargo, se espera que se formen pequeñas burbujas de aire y son aceptables. Si hay partículas presentes en la solución o si ésta parece estar turbia o lechosa, la solución no debe utilizarse.
5. La solución reconstituida de *NUCALA*, si no se usa de inmediato, debe:
 - Almacenarse a menos de 30°C
 - Desecharse si no se usa después de 8 horas de la reconstitución.
 - No mezclarse con otros medicamentos
 - No congelarse

Instrucciones para la administración de cada dosis de 100 mg

1. Para la administración subcutánea debe preferirse una jeringa de 1 mL de polipropileno ajustada con una aguja desechable de calibre 21 a calibre 27 x 0,5 pulgadas (13 mm).
2. Justo antes de la administración, retirar 1 mL de *NUCALA* reconstituido. **No agitar** la solución reconstituida durante el procedimiento, ya que esto puede conducir a formación de espuma o precipitación del producto.
3. Administrar 1 mL de inyección (equivalente a 100 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen.

Instrucciones para la administración de cada dosis de 40 mg

1. Para la administración subcutánea, debe preferirse una jeringa de 1 mL de polipropileno ajustada con una aguja desechable de calibre 21 a calibre 27 x 0,5 pulgadas (13 mm).
2. Justo antes de la administración, retirar 0,4 mL de NUCALA reconstituido de un vial. No agitar la solución reconstituida de mepolizumab durante el procedimiento, ya que esto puede conducir a formación de espuma o precipitación del producto. Desechar la solución restante.
3. Administrar 0,4 mL de inyección (equivalente a 40 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen

Si se requiere más de un vial para administrar la dosis prescrita, repetir los pasos 1 a 3. Se recomienda una separación de al menos 5 cm entre cada sitio de inyección.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Número de versión: GDS111PI11-1

NUCALA es una marca registrada del grupo de compañías GSK
GLAXOSMITHKLINE