

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 Pacientes de edad avanzada** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal y hepática** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2). **Población pediátrica Niños menores de 6 años** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños menores de 6 años. No hay datos disponibles. **Niños de 6 a 17 años** La posología de mepolizumab en niños y adolescentes de 6 a 17 años con asma eosinofílica refractaria grave ha sido determinada mediante estudios limitados de eficacia, farmacocinética y farmacodinamia y apoyada por modelos y datos de simulación (ver las secciones 5.1 y 5.2). **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 mepolizumab se debe usar para un único paciente, y se debe desechar cualquier resto del vial. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Exacerbaciones de asma** Mepolizumab no se debe utilizar para tratar exacerbaciones agudas de asma. Durante el tratamiento, se pueden producir síntomas 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. **Corticosteroides** Tras el inicio del tratamiento con mepolizumab, no se recomienda retirar de forma brusca el tratamiento con corticosteroides. La reducción en las dosis de corticosteroides, si es necesaria, debe ser gradual y supervisada por un médico. **Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración** Se han producido reacciones sistémicas agudas y retardadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), tras la administración de mepolizumab. Generalmente, estas reacciones ocurren en cuestión de horas tras la administración, pero en algunos casos, se presentan de forma retardada (es decir, normalmente al cabo de algunos días). Estas reacciones pueden ocurrir por primera vez tras un periodo de tratamiento prolongado (ver sección 4.8). En el caso de una reacción de hipersensibilidad, se debe iniciar el tratamiento adecuado según lo indicado clínicamente. **Infecciones parasitarias** Los eosinófilos pueden estar implicados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones causadas por helmintos. Antes de empezar el tratamiento, se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con mepolizumab, y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento. **Excipientes** Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por 100 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios 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 controlados con placebo realizados en sujetos con asma eosinofílica refractaria grave, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron el dolor de cabeza (20%), las reacciones en el lugar de la inyección (8%), y el dolor de espalda (6%). **Tabla de reacciones adversas** La tabla a continuación muestra las reacciones adversas de los estudios controlados con placebo con las frecuencias de los sujetos que recibieron 100 mg de mepolizumab SC (n=263) y de notificaciones espontáneas poscomercialización. Se dispone de datos de seguridad de estudios de extensión abiertos en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n=998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años). 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 post comercialización

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

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

y sensación de ardor. **Población pediátrica** Treinta y siete adolescentes (de 12 a 17 años) participaron en cuatro estudios controlados con placebo de 24 a 52 semanas de duración (25 tratados con mepolizumab por vía intravenosa o subcutánea). Treinta y seis pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) recibieron mepolizumab por vía subcutánea en un estudio abierto durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos pacientes, recibieron mepolizumab durante 52 semanas más. El perfil de eventos adversos fue similar al observado en adultos. No se identificaron reacciones adversas adicionales. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis** En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad eosinofílica, se administraron dosis únicas de hasta 1.500 mg por vía intravenosa sin evidencias de toxicidad relacionada con la dosis. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis de mepolizumab. Si se produce una sobredosis, se debe tratar al paciente con medidas complementarias y realizar una monitorización adecuada según sea necesario. El manejo adicional se debe realizar de acuerdo con lo indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, cuando estén disponibles. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

5.1 Propiedades farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico: Agentes para padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes sistémicos para padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, código ATC: R03DX09. **Mecanismo de acción** Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la interleucina-5 (IL-5) humana con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la 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/μL al inicio del tratamiento a 40 cél/μL en la semana 32 (N=182), lo que supuso una reducción del 84% en comparación con placebo. Esta magnitud en la reducción del recuento de eosinófilos en sangre se mantuvo en los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n=998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años) en estudios de extensión abiertos. Tras la administración subcutánea de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas a niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria grave, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de media geométrica del inicio del tratamiento hasta la semana 52 de 306 (n=16) a 48 (n=15) en los pacientes que recibieron 40 mg (peso <40 kg) y de 331 a 44 cél/μL (n=10) en los pacientes que recibieron 100 mg (peso ≥40 kg), lo que supuso una reducción desde el inicio del tratamiento del 85% y 87%, respectivamente. En adultos, adolescentes y niños, esta magnitud de reducción se observó en las 4 primeras semanas de tratamiento. **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 ≥40 kg) por vía subcutánea, en 2/35 (6%) se han detectado anticuerpos anti-mepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab durante la fase inicial corta del estudio. Ningún niño tuvo anticuerpos anti-mepolizumab detectables durante la fase a largo plazo del estudio. En un 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 n= 155
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	
Tasa exacerbación/año	1,24	1,46	1,15	2,40
Porcentaje de reducción	48%	39%	52%	
Razón de tasas (mepolizumab/placebo) [IC 95%]	0,52 [0,39; 0,69]	0,61[0,46; 0,81]	0,48 [0,36; 0,64]	
P-Valor	<0,001	<0,001	<0,001	-

Estudio de reducción de exacerbaciones MEA115588 (MENZA) 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 grupos de tratamiento con mepolizumab, se produjo una reducción de la frecuencia de exacerbaciones estadísticamente significativa (p<0,001) en comparación con placebo. La Tabla 2 incluye los resultados de las variables primaria y secundarias en pacientes tratados con mepolizumab vía subcutánea o placebo.

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

	Mepolizumab 100 mg (Subcutáneo) N= 194	Placebo N= 191
Variable principal		
Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes		
Tasa de exacerbación por año	0,83	1,74
Porcentaje de reducción Razón de tasas [IC 95%]	53% 0,47 [0,35; 0,64]	-
P-Valor	<0,001	
Variables secundarias		
Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización/visita a urgencias		
Tasa de exacerbación por año	0,08	0,20
Porcentaje de reducción Razón de tasas [IC 95%]	61% 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 Razón de tasas (IC 95%)	69% 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 grupo de placebo, la tasa de exacerbaciones se incrementó en función de los incrementos de eosinófilos en sangre en situación basal. La tasa de reducción con mepolizumab fue mayor en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre más altos.

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

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
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]	---
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	

Estudios de extensión abiertos en asma eosinofílica refractaria grave MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) y 201312 (COSMEX) El perfil de eficacia a largo plazo de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave (n = 998) tratados durante una mediana de 2,8 años (rango de 4 semanas a 4,5 años) en los estudios de extensión abiertos MEA115666, MEA115661 y 201312 fue en general consistente con el de los 3 estudios controlados con placebo. 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. **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. *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 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. **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** 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 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublín 24 Irlanda **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/15/1043/001 EU/1/15/1043/002 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 02 diciembre 2015 Fecha de la última renovación: 10 agosto 2020 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 02/2021 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario sin cupón precinto. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIONES Y PRECIO** Nucala 100 mg polvo para solución inyectable PVL: 1.086€PVP 1.141,91 €PVP IVA 1.187,59€

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.