

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar NUCALA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de NUCALA.

NUCALA (mepolizumab) inyectable, para administración por vía subcutánea
Inyección de NUCALA (mepolizumab), para administración por vía subcutánea
Aprobación inicial en EE. UU.: 2015

----- **INDICACIONES Y MODO DE USO** -----

NUCALA es un anticuerpo monoclonal (IgG1 kappa) antagonista de la interleuquina-5 (IL-5) indicado para:

- El tratamiento complementario de mantenimiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 años de edad con asma grave y con un fenotipo eosinofílico. (1.1)
- El tratamiento complementario de mantenimiento de pacientes adultos a partir de los 18 años de edad con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN). (1.2)
- El tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís (GEPA). (1.3)
- El tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad con síndrome hipereosinofílico (HES) durante ≥ 6 meses sin una causa secundaria no hematológica identificable. (1.4)

Limitaciones de uso: no se debe usar para aliviar el estado asmático o broncoespasmo agudo. (1.1)

----- **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN** -----

- Asma grave en pacientes a partir de los 12 años de edad: 100 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. (2.1)
- Asma grave en pacientes de 6 a 11 años de edad: 40 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. (2.1)
- RSCcPN: 100 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. (2.2)
- GEPA: 300 mg como 3 inyecciones de 100 mg por separado administradas por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. (2.3)
- HES: 300 mg como 3 inyecciones de 100 mg por separado administradas por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. (2.4)

----- **FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES** -----

- Inyectable: 100 mg de polvo liofilizado en un vial de dosis única para reconstitución. (3)

- Inyección: jeringa precargada de dosis única o autoinyector precargado de dosis única de 100 mg/ml. (3)
- Inyección: jeringa precargada de dosis única de 40 mg/0.4 ml. (3)

----- **CONTRAINDICACIONES** -----

Antecedentes de hipersensibilidad al mepolizumab o a los excipientes de la formulación. (4)

----- **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** -----

- Se han producido reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, urticaria, erupción) luego de la administración de NUCALA. Interrumpa NUCALA en el caso de una reacción de hipersensibilidad. (5.1)
- No lo use para tratar el estado asmático o broncoespasmo agudo. (5.2)
- Se produjeron infecciones por herpes zóster en pacientes que recibieron NUCALA. Considere la vacunación si es médicamente apropiado. (5.3)
- No interrumpa los corticosteroides inhalados o sistémicos abruptamente al iniciar el tratamiento con NUCALA. Disminuya los corticosteroides gradualmente, si corresponde. (5.4)
- Trate a los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes antes del tratamiento con NUCALA. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo tratamiento con NUCALA y no responden al tratamiento antihelmíntico, interrumpa NUCALA hasta que se resuelva la infección parasitaria. (5.5)

----- **REACCIONES ADVERSAS** -----

Reacciones adversas más frecuentes (incidencia de $\geq 5\%$):

- Asma: dolor de cabeza, reacción en la zona de inyección, dolor de espalda y fatiga. (6.1)
- RSCcPN: dolor orofaríngeo y artralgia. (6.2)
- GEPA y HES: las reacciones adversas más frecuentes son similares a las del asma. (6.3, 6.4)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con GlaxoSmithKline al 1-888-825-5249 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE e información sobre el producto para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 3/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:
CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

- 1.1 Tratamiento de mantenimiento del asma grave
- 1.2 Tratamiento de mantenimiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales
- 1.3 Granulomatosis eosinofílica con poliangéitís
- 1.4 Síndrome hipereosinofílico

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Asma grave
- 2.2 Rinosinusitis crónica con pólipos nasales
- 2.3 Granulomatosis eosinofílica con poliangéitís
- 2.4 Síndrome hipereosinofílico
- 2.5 Preparación y administración de viales para inyección de NUCALA
- 2.6 Preparación y administración de jeringas precargadas y autoinyector precargado para inyección de NUCALA

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Síntomas de asma aguda o enfermedad degenerante
- 5.3 Infecciones oportunistas: herpes zóster
- 5.4 Reducción de la dosificación de corticosteroides
- 5.5 Infección parasitaria (helmintos)

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos en asma grave
- 6.2 Experiencia en ensayos clínicos en rinosinusitis crónica con pólipos nasales

- 6.3 Experiencia en ensayos clínicos en granulomatosis eosinofílica con poliangéitís
- 6.4 Experiencia en ensayos clínicos en síndrome hipereosinofílico
- 6.5 Inmunogenicidad
- 6.6 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Asma grave
- 14.2 Rinosinusitis crónica con pólipos nasales
- 14.3 Granulomatosis eosinofílica con poliangéitís
- 14.4 Síndrome hipereosinofílico

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

*No se numeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

1.1 Tratamiento de mantenimiento del asma grave

NUCALA está indicado para el tratamiento complementario de mantenimiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 años de edad con asma grave y con un fenotipo eosinofílico [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4), Estudios clínicos (14.1)*].

Limitaciones de uso

NUCALA no está indicado para el alivio del estado asmático o broncoespasmo agudo.

1.2 Tratamiento de mantenimiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales

NUCALA está indicado para el tratamiento complementario de mantenimiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) en pacientes adultos a partir de los 18 años de edad con una respuesta inadecuada a los corticosteroides nasales.

1.3 Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis

NUCALA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA).

1.4 Síndrome hipereosinofílico

NUCALA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad con síndrome hipereosinofílico (HES) durante ≥ 6 meses sin una causa secundaria no hematológica identificable.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

NUCALA es solamente para administración por vía subcutánea.

2.1 Asma grave

Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

La dosificación recomendada de NUCALA en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad es de 100 mg, administrada una vez cada 4 semanas mediante inyección por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen [*consulte Dosificación y administración (2.5, 2.6)*].

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad

La dosificación recomendada de NUCALA inyectable en pacientes pediátricos entre 6 y 11 años de edad es de 40 mg, administrada una vez cada 4 semanas mediante inyección por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen [*consulte Dosificación y administración (2.5, 2.6)*].

2.2 Rinosinusitis crónica con pólipos nasales

La dosificación recomendada de NUCALA es de 100 mg, administrada una vez cada 4 semanas mediante inyección por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen [consulte *Dosificación y administración (2.5, 2.6)*].

2.3 Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis

La dosificación recomendada de NUCALA es de 300 mg, administrada una vez cada 4 semanas mediante inyección por vía subcutánea de 3 inyecciones de 100 mg por separado en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen [consulte *Dosificación y administración (2.5, 2.6)*]. Administre cada inyección de 100 mg con, al menos, 5 cm (aproximadamente 2 pulgadas) de distancia.

2.4 Síndrome hipereosinofílico

La dosificación recomendada de NUCALA es de 300 mg, administrada una vez cada 4 semanas mediante inyección por vía subcutánea de 3 inyecciones de 100 mg por separado en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen [consulte *Dosificación y administración (2.5, 2.6)*]. Administre cada inyección de 100 mg con, al menos, 5 cm (aproximadamente 2 pulgadas) de distancia.

2.5 Preparación y administración de viales para inyección de NUCALA

Un profesional de atención médica debe reconstituir y administrar NUCALA inyectable. De acuerdo con la práctica clínica, se recomienda el monitoreo de pacientes después de la administración de agentes biológicos [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Instrucciones de reconstitución

1. Reconstituya NUCALA para inyección en el vial con 1.2 ml de agua estéril para inyección, USP, preferentemente usando una jeringa de 2 o 3 ml y una aguja calibre 21. La solución reconstituida contendrá una concentración de 100 mg/ml de mepolizumab. No la mezcle con otros medicamentos.
2. Dirija el flujo de agua estéril para inyección de manera vertical sobre el centro del polvo liofilizado, que puede tener una apariencia de torta. Mueva el vial suavemente por 10 segundos con un movimiento circular a intervalos de 15 segundos hasta que se disuelva el polvo.

Nota: No agite la solución reconstituida durante el procedimiento, ya que esto podría conducir a la formación de espuma en el producto o la precipitación de este. Normalmente, la reconstitución está completa a los 5 minutos después de haber agregado el agua estéril para inyección, pero esto puede tomar un tiempo adicional.

3. Si se usa un dispositivo de reconstitución mecánico (agitador) para reconstituir NUCALA inyectable, realice movimientos giratorios a 450 rpm por no más de 10 minutos. Como alternativa, puede realizar movimientos giratorios a 1,000 rpm por no más de 5 minutos.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y para ver que sea transparente antes de usarla. La solución debe ser transparente a opalescente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, esencialmente libre de partículas. Sin embargo, se

prevé encontrar burbujas de aire pequeñas y estas son aceptables. Si se mantienen las partículas en la solución o si la solución parece turbia o blanquecina, no debe administrarse.

5. Si la solución reconstituida no se usa inmediatamente:
 - almacene a menos de 30 °C (86 °F),
 - no la congele y
 - deseche si no se usa dentro de 8 horas de la reconstitución.

Administración de la dosis de 100 mg

1. Para administración por vía subcutánea, preferentemente se usa una jeringa de polipropileno de 1 ml que viene con una aguja descartable calibre 21 a 27 x 0.5 pulgadas (13 mm).
2. Justo antes de la administración, elimine 1 ml de la solución reconstituida de NUCALA inyectable. No agite la solución reconstituida durante el procedimiento, ya que esto podría conducir a la formación de espuma en el producto o la precipitación de este.
3. Administre la inyección de 1 ml (equivalente a 100 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen.

Administración de la dosis de 40 mg

1. Para administración por vía subcutánea, preferentemente se usa una jeringa de polipropileno de 1 ml que viene con una aguja descartable calibre 21 a 27 x 0.5 pulgadas (13 mm).
2. Justo antes de la administración, elimine 0.4 ml de la solución reconstituida de NUCALA inyectable. No agite la solución reconstituida durante el procedimiento, ya que esto podría conducir a la formación de espuma en el producto o la precipitación de este.
3. Administre la inyección de 0.4 ml (equivalente a 40 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen.

Cada vial de NUCALA inyectable se debe usar para un solo paciente y el resto del contenido se debe descartar.

2.6 Preparación y administración de jeringas precargadas y autoinyector precargado para inyección de NUCALA

Está previsto que la inyección de NUCALA sea utilizada bajo la dirección de un proveedor de atención médica.

El autoinyector precargado de 100 mg/ml y la jeringa precargada de 100 mg/ml solamente deben utilizarse en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad. Un paciente se puede autoinyectar o el cuidador del paciente puede administrar la inyección de NUCALA de 100 mg/ml por vía subcutánea después de que el proveedor de atención médica determine que esto es adecuado.

La jeringa precargada de 40 mg/0.4 ml solamente se debe usar en niños de 6 a 11 años de edad y debe administrarla el proveedor de atención médica o el cuidador del paciente. El cuidador del paciente puede administrar la inyección de NUCALA de 40 mg/0.4 ml por vía subcutánea después de que el proveedor de atención médica determine que esto es adecuado.

Proporcione capacitación adecuada respecto de la técnica de inyección por vía subcutánea y sobre la preparación y administración de la inyección de NUCALA antes de usarla [consulte *Instrucciones de uso*].

1. Saque el autoinyector precargado y la jeringa precargada del refrigerador y déjelos a temperatura ambiente por 30 minutos antes de la inyección. No caliente la inyección de NUCALA de ninguna otra forma.
2. Antes de la administración, inspeccione visualmente la ventana del autoinyector precargado y la jeringa precargada en busca de partículas o decoloración. La inyección de NUCALA debe ser transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido. No use la inyección de NUCALA si el producto se ve decolorado, turbio o si tiene partículas. No use el autoinyector precargado o la jeringa precargada de NUCALA si se ha dejado caer en una superficie dura.
3. Administre la inyección por vía subcutánea en el muslo o abdomen, manteniendo una distancia de 5 cm (aproximadamente 2 pulgadas) alrededor del ombligo. La parte superior del brazo también se puede usar si el cuidador administra la inyección por vía subcutánea.
4. Para uso en GEPA y HES, asegúrese de que las zonas de inyección para cada inyección por vía subcutánea estén separadas por al menos 5 cm (aproximadamente 2 pulgadas).
5. Nunca administre las inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida o endurecida.
6. Si se omite una dosis, administre una dosis tan pronto como sea posible. De allí en adelante, el paciente puede reanudar la administración de la dosis el día habitual de administración. Si la dosis siguiente ya debe aplicarse, adminístrela según lo planificado.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyectable

- 100 mg de polvo liofilizado blanco a blancuzco en un vial de dosis única para reconstitución.

Inyección

- 100 mg/ml como una solución transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, en un autoinyector precargado de dosis única;
- 100 mg/ml como una solución transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, en una jeringa de vidrio precargada de dosis única;
- 40 mg/0.4 ml como una solución transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, en una jeringa de vidrio precargada de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

NUCALA está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al mepolizumab o a los excipientes de la formulación [*consulte Advertencias y precauciones (5.1), Descripción (11)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Ocurrieron reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, urticaria, erupción) luego de la administración de NUCALA. Estas reacciones, por lo general, se producen algunas horas después de la administración, pero en algunos casos pueden tener un inicio retrasado (es decir, días). Se debe interrumpir NUCALA en el caso de una reacción de hipersensibilidad [*consulte Contraindicaciones (4)*].

5.2 Síntomas de asma aguda o enfermedad degenerante

No se debe usar NUCALA para tratar los síntomas de asma aguda o exacerbaciones agudas. No use NUCALA para tratar el estado asmático o broncoespasmo agudo. Los pacientes deben buscar orientación médica si su asma permanece sin control o empeora luego de iniciar el tratamiento con NUCALA.

5.3 Infecciones oportunistas: herpes zóster

Se ha producido herpes zóster en sujetos que reciben NUCALA 100 mg en ensayos clínicos controlados [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Considere la vacunación si es médicamente apropiado.

5.4 Reducción de la dosificación de corticosteroides

No interrumpa los corticosteroides inhalados (ICS) o sistémicos abruptamente al iniciar el tratamiento con NUCALA. Las reducciones en la dosificación de corticosteroides, si corresponden, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosificación de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémicos o desenmascarar afecciones que antes estaban suprimidas por el tratamiento sistémico con corticosteroides.

5.5 Infección parasitaria (helmintos)

Los eosinófilos pueden estar involucrados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. Los pacientes con infecciones parasitarias conocidas fueron excluidos de la participación en estudios clínicos. Se desconoce si NUCALA influirá en la respuesta inmunológica contra infecciones parasitarias. Trate a los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes antes de iniciar el tratamiento con NUCALA. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo tratamiento con NUCALA y no responden al tratamiento antihelmíntico, interrumpa el tratamiento con NUCALA hasta que se resuelva la infección parasitaria.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en mayor detalle en otras secciones:

- Reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Infecciones oportunistas: herpes zóster [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos en asma grave

Pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

Se evaluó a un total de 1,327 pacientes con asma grave en 3 ensayos aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (ensayo 1, NCT01000506; ensayo 2, NCT01691521 y ensayo 3, NCT01691508). De estos, 1,192 tuvieron antecedentes de 2 o más exacerbaciones en el año anterior a la inscripción a pesar del uso habitual de dosis altas de ICS más controladores adicionales (ensayos 1 y 2) y 135 pacientes requirieron corticosteroides orales (OCS) diarios además del uso habitual de dosis altas de ICS más controladores adicionales para mantener el control del asma (ensayo 3). Todos los pacientes tuvieron marcadores de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias [*consulte Ensayos clínicos (14.1)*]. De los pacientes inscritos, 59% eran de sexo femenino, 85% eran blancos y el rango de las edades variaban de los 12 a los 82 años de edad. Se administró mepolizumab por vía subcutánea o intravenosa una vez cada 4 semanas; 263 pacientes recibieron NUCALA (mepolizumab 100 mg por vía subcutánea) por al menos 24 semanas. Los eventos adversos graves que ocurrieron en más de 1 paciente y en un mayor porcentaje de pacientes que recibieron NUCALA 100 mg (n = 263) que los que recibieron placebo (n = 257) incluyeron 1 evento, herpes zóster (2 pacientes frente a 0 pacientes, respectivamente). Aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg se retiraron de los ensayos clínicos debido a eventos adversos, en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron placebo.

La incidencia de reacciones adversas en las primeras 24 semanas de tratamiento en los 2 ensayos de seguridad y eficacia confirmatorios (ensayos 2 y 3) con NUCALA 100 mg se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas con NUCALA con incidencia de $\geq 3\%$ y más frecuentes que con placebo en pacientes con asma grave (ensayos 2 y 3)

Reacción adversa	NUCALA (Mepolizumab 100 mg subcutáneo) (n = 263) %	Placebo (n = 257) %
Dolor de cabeza	19	18
Reacción en la zona de inyección	8	3
Dolor de espalda	5	4
Fatiga	5	4
Influenza	3	2
Infección del tracto urinario	3	2
Dolor en la zona superior del abdomen	3	2
Prurito	3	2
Eczema	3	<1
Espasmos musculares	3	<1

Ensayo de 52 semanas: las reacciones adversas del ensayo 1 con 52 semanas de tratamiento con mepolizumab 75 mg por vía intravenosa (IV) (n = 153) o placebo (n = 155) y con una incidencia de $\geq 3\%$ y más frecuentes que con el placebo y que no se muestran en la tabla 1 fueron: dolor abdominal, rinitis alérgica, astenia, bronquitis, cistitis, mareo, disnea, infección de oído, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias inferiores, dolor musculoesquelético, congestión nasal, nasofaringitis, náuseas, faringitis, pirexia, erupción, dolor dental, infección viral, infección viral de las vías respiratorias y vómitos. Además, se produjeron 3 casos de herpes zóster en pacientes que recibían mepolizumab 75 mg IV en comparación con 2 pacientes en el grupo de placebo.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad: en los ensayos 1, 2 y 3 anteriormente descritos, el porcentaje de pacientes que tuvieron reacciones sistémicas (alérgicas y no alérgicas) fue del 3% en el grupo que recibió NUCALA 100 mg y del 5% en el grupo de placebo. Un 1% de los pacientes informaron reacciones de hipersensibilidad/alérgicas sistémicas en el grupo que recibió NUCALA 100 mg y el 2% de los pacientes en el grupo de placebo. Las manifestaciones de reacciones alérgicas sistémicas informadas con más frecuencia en el grupo que recibió NUCALA 100 mg fueron erupción, prurito, dolor de cabeza y mialgia. Un 2% de los pacientes informaron reacciones no alérgicas sistémicas en el grupo que recibió NUCALA 100 mg y el 3% de los pacientes en el grupo de placebo. Las manifestaciones de reacciones no alérgicas sistémicas informadas con más frecuencia en el grupo que recibió NUCALA 100 mg fueron erupción, enrojecimiento y mialgia. La mayoría de las reacciones sistémicas en pacientes que recibieron NUCALA 100 mg (5/7) se experimentaron el día de la administración de la dosis.

Reacciones en la zona de inyección: las reacciones en la zona de inyección (p. ej., dolor, eritema, hinchazón, picazón, sensación de ardor) ocurrieron a una tasa del 8% en pacientes que recibieron NUCALA 100 mg en comparación con una tasa del 3% en pacientes que recibieron placebo.

Seguridad a largo plazo: novecientos noventa y ocho pacientes recibieron NUCALA 100 mg en estudios de extensión abiertos en curso, durante los cuales se informaron casos adicionales de herpes zóster. El perfil general de eventos adversos fue similar a los ensayos de asma grave descritos anteriormente.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad

Los datos de seguridad correspondientes a NUCALA tienen como base 1 ensayo clínico abierto en el que se inscribieron 36 pacientes con asma grave de 6 a 11 años de edad. Los pacientes recibieron 40 mg (para aquellos que pesan <40 kg) o 100 mg (para aquellos que pesan ≥40 kg) de NUCALA administrado por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los pacientes recibieron NUCALA durante 12 semanas (fase corta inicial). Luego de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 pacientes recibieron NUCALA por otras 52 semanas (fase prolongada). El perfil de reacciones adversas para pacientes de 6 a 11 años fue similar a aquel observado en pacientes a partir de los 12 años de edad.

6.2 Experiencia en ensayos clínicos en rinosinusitis crónica con pólipos nasales

Se evaluó a un total de 407 pacientes con RSCcPN en 1 ensayo de tratamiento aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico de 52 semanas. Los pacientes recibieron NUCALA 100 mg o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los pacientes tenían RSCcPN recurrente con antecedentes de cirugía previa y habían usado corticosteroides nasales durante al menos 8 semanas antes de la selección [*consulte Estudios clínicos (14.2)*]. De los pacientes inscritos, 35% eran de sexo femenino, 93% eran blancos y el rango de las edades variaban de los 18 a los 82 años de edad. Aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg se retiraron del tratamiento del estudio debido a eventos adversos, en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo.

En la tabla 2 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en ≥3% de los pacientes tratados con NUCALA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en el ensayo de RSCcPN.

Tabla 2. Reacciones adversas con NUCALA con una incidencia de ≥3% y más frecuentes que con el placebo en pacientes con RSCcPN

Reacción adversa	NUCALA (Mepolizumab 100 mg subcutáneo) (n = 206) %	Placebo (n = 201) %
Dolor orofaríngeo	8	5
Artralgia	6	2
Dolor en la zona superior del abdomen	3	2
Diarrea	3	2
Pirexia	3	2
Sequedad nasal	3	<1
Erupción	3	<1

RSCcPN = Rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad

En el ensayo de 52 semanas, el porcentaje de pacientes que tuvieron reacciones sistémicas (alérgicas [hipersensibilidad de tipo I] y otras) fue de <1% en el grupo que recibió NUCALA 100 mg y <1% en el grupo de placebo. Menos del 1% de los pacientes en el grupo que recibió NUCALA 100 mg y ningún paciente en el grupo de placebo informaron reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad de tipo I). Las manifestaciones de reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad de tipo I) incluyeron urticaria, eritema y erupción, y 1 de las 3 reacciones ocurrió el día de la dosificación. Ningún paciente en el grupo que recibió NUCALA 100 mg y <1% de los pacientes en el grupo de placebo informaron otras reacciones sistémicas.

Reacciones en la zona de inyección

Las reacciones en la zona de inyección (p. ej., eritema, prurito) ocurrieron a una tasa del 2% en pacientes que recibieron NUCALA 100 mg en comparación con <1% en pacientes que recibieron placebo.

6.3 Experiencia en ensayos clínicos en granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Se evaluó a un total de 136 pacientes con GEPA en 1 ensayo de tratamiento aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico de 52 semanas. Los pacientes recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los pacientes inscritos tenían un diagnóstico de GEPA al menos 6 meses antes de la inscripción con un antecedente de enfermedad refractaria o recurrente y estaban recibiendo una dosificación estable de prednisona oral o prednisona mayores o iguales a 7.5 mg/día (pero no mayores a 50 mg/día) por al menos 4 semanas antes de la inscripción [*consulte Estudios clínicos (14.3)*]. De los pacientes inscritos, 59% eran de sexo femenino, 92% eran blancos y el rango de las edades variaban de los 20 a los 71 años de edad. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas informadas en ensayos de asma grave.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad

En el ensayo de 52 semanas, el porcentaje de pacientes que tuvieron reacciones sistémicas (alérgicas y no alérgicas) fue del 6% en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA y del 1% en el grupo de placebo. Un 4% de los pacientes en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA y el 1% de los pacientes en el grupo de placebo informaron reacciones de hipersensibilidad/alérgicas sistémicas. Las manifestaciones informadas de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas sistémicas en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA incluyeron erupción, prurito, enrojecimiento, fatiga, hipertensión, sensación de calor en el tronco y cuello, frío en las extremidades, disnea y estridor. Un paciente (1%) en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA y ningún paciente en el grupo de placebo informaron reacciones no alérgicas sistémicas. La manifestación informada de reacciones no alérgicas sistémicas en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA fue angioedema. La mitad de las reacciones sistémicas en pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA (2/4) se experimentaron el día de la administración de la dosis.

Reacciones en la zona de inyección

Las reacciones en la zona de inyección (p. ej., dolor, eritema, hinchazón) ocurrieron a una tasa del 15% en pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA en comparación con el 13% en pacientes que recibieron placebo.

6.4 Experiencia en ensayos clínicos en síndrome hipereosinofílico

Se evaluó a un total de 108 pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con HES en un ensayo de tratamiento aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico de 32 semanas. Se excluyó del ensayo a los pacientes con HES secundario no hematológico o HES positivo para la quinasa FIP1L1-PDGFR α . Los pacientes recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los pacientes debían haber recibido una dosis estable de tratamiento de base para el HES durante las 4 semanas previas a la aleatorización [*consulte Estudios clínicos (14.4)*]. De los pacientes inscritos, 53% eran de sexo femenino, 93% eran blancos y el rango de las edades variaban de los 12 a los 82 años de edad. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas informadas en ensayos de asma grave.

Reacciones sistémicas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad

En el ensayo, no se informaron reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad de tipo I). Un paciente (2%) en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA y ningún paciente en el grupo de placebo informaron otras reacciones sistémicas. La manifestación informada de otras reacciones sistémicas fue reacción cutánea multifocal el día de la dosificación.

Reacciones en la zona de inyección

Las reacciones en la zona de inyección (p. ej., ardor, picazón) ocurrieron a una tasa del 7% en pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA en comparación con el 4% en pacientes que recibieron placebo.

6.5 Inmunogenicidad

En pacientes adultos y adolescentes con asma grave que recibieron NUCALA 100 mg, 15/260 (6%) tuvieron anticuerpos detectables anti-mepolizumab. Se detectaron anticuerpos neutralizadores en 1 paciente con asma que recibió NUCALA 100 mg. Los anticuerpos anti-mepolizumab aumentaron levemente (aproximadamente 20%) la depuración de mepolizumab. No hubo evidencia de una correlación entre la titulación de anticuerpos anti-mepolizumab y el cambio en el nivel de eosinófilos. Se desconoce la relevancia clínica de la presencia de anticuerpos anti-mepolizumab. En el ensayo clínico de niños de 6 a 11 años de edad con asma grave que recibieron NUCALA 40 o 100 mg, 2/35 (6%) tuvieron anticuerpos anti-mepolizumab detectables durante la fase corta inicial del ensayo. Ningún niño tuvo anticuerpos anti-mepolizumab detectables durante la fase prolongada del ensayo.

En pacientes con RSCcPN que recibieron NUCALA 100 mg, 6/196 (3%) tuvieron anticuerpos detectables anti-mepolizumab. No se detectaron anticuerpos neutralizadores en ningún paciente con RSCcPN.

En pacientes con GEPA que recibieron 300 mg de NUCALA, 1/68 (<2%) tuvieron anticuerpos detectables anti-mepolizumab. No se detectaron anticuerpos neutralizadores en ningún paciente con GEPA.

En pacientes adultos y adolescentes con HES que recibieron 300 mg de NUCALA, 1/53 (2%) tuvieron anticuerpos detectables anti-mepolizumab. No se detectaron anticuerpos neutralizadores en ningún paciente con HES.

La frecuencia informada de anticuerpos anti-mepolizumab puede subestimar la frecuencia real debido a una sensibilidad menor del ensayo en presencia de altas concentraciones de fármaco. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes que obtuvieron resultados de pruebas positivos para anticuerpos contra mepolizumab en ensayos específicos. La incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, entre los cuales se encuentran la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, los plazos de recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente.

6.6 Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas informadas de ensayos clínicos, se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de NUCALA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se notifican de manera voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estos eventos se han elegido para la inclusión debido a su gravedad, frecuencia de notificación o conexión causal con NUCALA o una combinación de estos factores.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad, lo que incluye anafilaxia.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se realizaron ensayos formales de interacción medicamentosa con NUCALA.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos de la exposición del embarazo son insuficientes para informar sobre un riesgo asociado con el fármaco. Los anticuerpos monoclonales, como mepolizumab, traspasan la placenta de manera lineal a medida que avanza el embarazo; por lo tanto, es probable que los efectos potenciales en el feto sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en monas cynomolgus, no hubo evidencia de daño fetal con la administración IV de mepolizumab a lo largo del embarazo en dosis que produjeron exposiciones de hasta aproximadamente 9 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 300 mg por vía subcutánea (*consulte Datos*).

En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo embriofetal o materno asociado a la enfermedad: en mujeres con asma pobremente o moderadamente controlado, la evidencia demuestra que existe un mayor riesgo de preeclampsia en la madre y prematuridad, bajo peso al nacer y tamaño pequeño para la edad gestacional en el neonato. El nivel de control del asma debe monitorearse atentamente en mujeres embarazadas y el tratamiento se debe ajustar según sea necesario para mantener un control óptimo.

Datos

Datos en animales: en un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, monas cynomolgus preñadas recibieron mepolizumab desde el día de gestación 20 a 140 a dosis que produjeron exposiciones hasta aproximadamente 9 veces las alcanzadas con la dosis máxima recomendada en seres humanos (según un área bajo la curva [AUC] con dosis IV maternas hasta 100 mg/kg una vez cada 4 semanas). El mepolizumab no produjo efectos adversos en el crecimiento fetal o neonatal (incluida la función inmune) hasta 9 meses después del nacimiento. No se realizaron exámenes para detectar malformaciones esqueléticas o internas. El mepolizumab atravesó la placenta en monas cynomolgus. Las concentraciones de mepolizumab fueron aproximadamente 2.4 veces mayores en los lactantes que en las madres hasta el día 178 después del parto. Los niveles de mepolizumab en la leche fueron $\leq 0.5\%$ de la concentración sérica materna.

En un estudio de desarrollo embriofetal, embrionario precoz y de fertilidad, ratonas CD-1 preñadas recibieron un anticuerpo análogo, que inhibe la actividad de la interleuquina-5 (IL-5) murina, a una dosis IV de 50 mg/kg una vez por semana durante la gestación. El anticuerpo análogo no fue teratogénico en ratones. Se informó que el desarrollo embriofetal de ratones con deficiencia de IL-5, por lo general, no se ve afectado en relación con ratones de tipo natural.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información relacionada con la presencia de mepolizumab en la leche materna, los efectos en el lactante y en la producción de leche. Sin embargo, el mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1 kappa) y la inmunoglobulina G (IgG) está presente en la leche materna en pequeñas cantidades. El mepolizumab estaba presente en la leche de monas cynomolgus posparto después de la administración de la dosis durante el embarazo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la madre de recibir NUCALA y cualquier posible efecto adverso en el lactante por el uso de mepolizumab o la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

Asma grave

Se estableció la seguridad y eficacia de NUCALA para el asma grave, y con un fenotipo eosinofílico, en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad.

El uso de NUCALA en adolescentes de 12 a 17 años de edad está respaldado por evidencia de ensayos adecuados y bien controlados en adultos y adolescentes. Un total de 28 adolescentes entre 12 y 17 años de edad con asma grave se inscribieron en ensayos de asma de fase 3. De estos, 25 se inscribieron en el ensayo de exacerbación de 32 semanas (ensayo 2, NCT01691521) y tenían una edad promedio de 14.8 años de edad. Los pacientes tenían antecedentes de 2 o más exacerbaciones en el año anterior a pesar del uso habitual de dosis altas o medias de ICS más controladores adicionales con o sin OCS y tenían eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/mcl en la selección o de ≥ 300 células/mcl dentro de los 12 meses anteriores a la inscripción. [*Consulte Estudios clínicos (14.1)*]. Los pacientes tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones que tuvieron una tendencia a favor de NUCALA. De los 19 adolescentes que recibieron NUCALA, 9 recibieron 100 mg y la depuración media aparente en estos pacientes fue de 35% menos que en la de los adultos. El perfil de seguridad observado en adolescentes fue, por lo general, similar a aquel de la población general en los estudios de fase 3 [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

El uso de NUCALA en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma grave, y con un fenotipo eosinofílico, está respaldado por evidencia de ensayos adecuados y bien controlados en adultos y adolescentes con datos adicionales de farmacocinética, farmacodinámica y de seguridad en niños de 6 a 11 años de edad. Se realizó un ensayo clínico único abierto (NCT02377427) en 36 niños de 6 a 11 años de edad (edad media: 8.6 años de edad, 31% de sexo femenino) con asma grave. Los criterios de inscripción fueron los mismos que para los adolescentes del ensayo de exacerbación de 32 semanas (ensayo 2). Teniendo como base los datos farmacocinéticos de este ensayo, se determinó que una dosis de 40 mg por vía subcutánea cada 4 semanas tiene una exposición similar en adultos y adolescentes a los que se les administró una dosis de 100 mg por vía subcutánea [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

La eficacia de NUCALA en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad está extrapolada de la eficacia en adultos y adolescentes con respaldo de análisis farmacocinéticos que muestran niveles de exposición al fármaco similares para 40 mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas en niños de 6 a 11 años de edad en comparación con adultos y adolescentes [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. El perfil de seguridad y la respuesta farmacocinética observados en este ensayo para niños de 6 a 11 años de edad fue similar a aquella vista en adultos y adolescentes [*consulte Reacciones adversas (6.1)*, *Farmacología clínica (12.2)*].

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad con asma grave.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con RSCcPN.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad con GEPA.

Síndrome hipereosinofílico

Se estableció la seguridad y eficacia de NUCALA para el HES en pacientes adolescentes a partir de los 12 años de edad. No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad con HES.

El uso de NUCALA para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado (NCT02836496) en adultos y adolescentes y un estudio de extensión abierto (NCT03306043). Un adolescente recibió NUCALA durante el estudio controlado y este paciente y otros 3 adolescentes recibieron NUCALA durante el estudio de extensión abierto [*consulte Estudios clínicos (14.4)*]. El único adolescente tratado con NUCALA en el ensayo de 32 semanas no presentó una reagudización del HES ni informó efectos adversos. Todos los adolescentes recibieron 300 mg de NUCALA durante 20 semanas en el estudio de extensión abierto.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de NUCALA no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes a partir de los 65 años de edad que recibieron NUCALA (n = 79) para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe realizarse con cuidado, generalmente comenzando en el extremo inferior del intervalo de dosis, lo que refleja la mayor frecuencia de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico. En función de los datos disponibles, no es necesario realizar un ajuste de la dosificación de NUCALA en pacientes geriátricos, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

10 SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para una sobredosis con mepolizumab. Si se produce una sobredosis, se debe proveer asistencia sintomática al paciente con el monitoreo adecuado, según corresponda.

11 DESCRIPCIÓN

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal antagonista de la IL-5 humanizado. El mepolizumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. El mepolizumab tiene un peso molecular de aproximadamente 149 kDa.

NUCALA inyectable es un polvo estéril, sin conservantes, de blanco a blancuzco, liofilizado en un vial de dosis única para inyección por vía subcutánea después de la reconstitución. Al reconstituirla con 1.2 ml de agua estéril para inyección, USP, la concentración resultante es de 100 mg/ml y se suministra 1 ml [*consulte Dosificación y administración (2.5)*]. Cada vial suministra 100 mg de mepolizumab, polisorbato 80 (0.67 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidratado (7.14 mg) y sacarosa (160 mg), con un pH de 7.0.

El tapón del vial no está hecho con látex de caucho natural.

La inyección de NUCALA es una solución estéril, sin conservantes, transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido para administración por vía subcutánea.

La inyección de NUCALA se suministra en un autoinyector precargado de dosis única, de 1 ml, con una aguja fija calibre 29 de media pulgada o en una jeringa precargada de dosis única, de 1 ml, con una aguja fija calibre 29 de media pulgada con protector de aguja. Cada vial de 1 ml suministra 100 mg de mepolizumab, ácido cítrico monohidrato (0.95 mg), EDTA dihidrato disódico (0.019 mg), polisorbato 80 (0.20 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidratado (4.16 mg) y sacarosa (120 mg), con un pH de 6.3.

La inyección de NUCALA se suministra en una jeringa precargada de dosis única, de 0.4 ml, con una aguja fija calibre 29 de media pulgada con protector de aguja. Cada vial de 0.4 ml suministra 40 mg de mepolizumab, ácido cítrico monohidrato (0.38 mg), EDTA dihidrato disódico (0.0074 mg), polisorbato 80 (0.08 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidratado (1.66 mg) y sacarosa (48 mg), con un pH de 6.3.

El autoinyector precargado y la jeringa precargada no están hechos con látex de caucho natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mepolizumab es un antagonista de la IL-5 (IgG1 kappa). La IL-5 es la mayor citocina responsable del crecimiento y de la diferenciación, del reclutamiento, de la activación y de la supervivencia de los eosinófilos. El mepolizumab se une a la IL-5 con una constante de disociación de 100 pM, inhibiendo la bioactividad de la IL-5 al bloquear su unión a la cadena alfa del complejo receptor de IL-5 expresado en la superficie de la célula eosinofílica. La inflamación es un componente importante en la patogénesis del asma, RSCcPN, GEPA y HES. Múltiples tipos de células (p. ej., mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (p. ej., histamina, eicosanoides, leucotrienos, citocinas) están involucrados en la inflamación. El mepolizumab, al inhibir la señalización de la IL-5, reduce la producción y la supervivencia de eosinófilos; sin embargo, el mecanismo de acción del mepolizumab en el asma, RSCcPN, GEPA y HES no se ha establecido en forma concluyente.

12.2 Farmacodinámica

Se evaluó la respuesta farmacodinámica (reducción de eosinófilos en sangre) luego de dosis repetidas de mepolizumab administradas por vía subcutánea o intravenosa en sujetos adultos con asma y niveles de eosinófilos en sangre >200 células/mcl. Los sujetos recibieron 1 de 4 tratamientos de mepolizumab (administrados cada 28 días hasta llegar a un total de 3 dosis): 12.5 mg por vía subcutánea, 125 mg por vía subcutánea, 250 mg por vía subcutánea o 75 mg por vía intravenosa. Sesenta y seis de los 70 sujetos aleatorizados completaron el ensayo. En comparación con los niveles iniciales, los eosinófilos en sangre disminuyeron de una forma dependiente de la dosis. Se observó una reducción en los niveles de los eosinófilos en sangre en todos los grupos de tratamiento para el día 3 (48 horas posteriores a la dosis). El día 84 (4 semanas

posteriores a la dosis), la reducción de la media geométrica observada con respecto al inicio en los eosinófilos en sangre fue de 64%, 78%, 84% y 90% en los grupos de tratamiento de 12.5 mg por vía subcutánea, 75 mg IV, 125 mg por vía subcutánea y 250 mg por vía subcutánea, respectivamente. Se estimó que las dosis administradas por vía subcutánea pronosticadas mediante el modelo que proporcionan 50% y 90% de reducción máxima de eosinófilos en sangre el día 84 fueron de 11 y 99 mg, respectivamente. Estos resultados, junto con los datos de eficacia clínicos del ensayo de determinación del rango de la exacerbación de dosis en sujetos adultos y adolescentes con asma grave (ensayo 1) respaldó la evaluación de mepolizumab 75 mg IV y 100 mg por vía subcutánea en los ensayos de asma grave confirmatorios [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. Luego de la administración por vía subcutánea de mepolizumab 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas en sujetos adultos y adolescentes con asma grave (ensayo 2), los eosinófilos en sangre se redujeron a un recuento de la media geométrica de 40 células/mcl, que corresponde a una reducción de la media geométrica de 84% en comparación con el placebo.

La respuesta farmacocinética (reducción de eosinófilos en sangre) también se evaluó en niños de 6 a 11 años de edad con asma grave. Luego de la administración por vía subcutánea de mepolizumab 40 mg cada 4 semanas durante 52 semanas, los eosinófilos en sangre se redujeron a un recuento de la media geométrica de 48 células/mcl. Esto corresponde a una reducción de la media geométrica con respecto al inicio del 85%.

La magnitud de la reducción en adultos, adolescentes y niños se observó dentro de las 4 semanas de tratamiento y se mantuvo a lo largo de los períodos de tratamiento.

Para adultos con RSCcPN, luego de la administración por vía subcutánea de mepolizumab 100 mg cada 4 semanas durante 52 semanas, los eosinófilos en sangre se redujeron a un recuento de la media geométrica de 60 células/mcl. Hubo una reducción de la media geométrica del 83% en comparación con el placebo. Esta magnitud de la reducción se observó dentro de las 4 semanas de tratamiento y se mantuvo a lo largo del período de tratamiento [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

Para adultos con GEPA, luego de la administración por vía subcutánea de mepolizumab 300 mg cada 4 semanas durante 52 semanas, los eosinófilos en sangre se redujeron a un recuento de la media geométrica de 38 células/mcl. Hubo una reducción de la media geométrica del 83% en comparación con el placebo y esta magnitud de la reducción se observó dentro de las 4 semanas de tratamiento [*consulte Estudios clínicos (14.3)*].

Para adultos y adolescentes con HES, luego de la administración por vía subcutánea de mepolizumab 300 mg cada 4 semanas durante 32 semanas, los eosinófilos en sangre se redujeron a un recuento de la media geométrica de 70 células/mcl. Hubo una reducción de la media geométrica del 92% en comparación con el placebo [*consulte Estudios clínicos (14.4)*].

12.3 Farmacocinética

Luego de la administración de la dosis por vía subcutánea en sujetos adultos con asma, el mepolizumab presentó aproximadamente una farmacocinética proporcional a la dosis sobre un intervalo de la dosis de 12.5 a 250 mg. Las propiedades farmacocinéticas del mepolizumab observadas en sujetos con RSCcPN (adultos), GEPA (adultos) o HES (adultos y adolescentes)

fueron similares a las propiedades farmacocinéticas observadas en sujetos con asma grave (adultos y adolescentes).

La administración por vía subcutánea de mepolizumab 300 mg tuvo aproximadamente 3 veces la exposición sistémica de mepolizumab 100 mg.

Absorción

Luego de la administración por vía subcutánea de 100 mg en la parte superior del brazo en sujetos adultos y adolescentes con asma, se estimó que la biodisponibilidad del mepolizumab iba a ser de aproximadamente el 80%.

Luego de la administración por vía subcutánea repetida cada 4 semanas, se observó una acumulación de aproximadamente 2 veces en estado estacionario.

Distribución

Se estima que el volumen central de distribución de la población de mepolizumab en sujetos adultos con asma será 3.6 l para un individuo de 70 kg.

Eliminación

Luego de la administración por vía subcutánea de mepolizumab en sujetos adultos con asma, la semivida terminal media ($t_{1/2}$) varió de 16 a 22 días. Se estima que la depuración sistémica aparente de la población de mepolizumab en sujetos adultos y adolescentes con asma será de 0.28 l/día para un individuo de 70 kg.

Metabolismo: el mepolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el cuerpo y no restringidas al tejido hepático.

Poblaciones específicas

Grupos raciales y pacientes de sexo masculino y femenino: los análisis farmacocinéticos de la población indicaron que no hubo un efecto significativo de la raza y el género en la depuración del mepolizumab.

Edad: los análisis farmacocinéticos de la población indicaron que no hubo un efecto significativo de la edad en la depuración del mepolizumab.

Pacientes pediátricos: se investigó la farmacocinética del mepolizumab luego de la administración por vía subcutánea en sujetos de 6 a 11 años de edad con asma grave en la fase de tratamiento inicial de 12 semanas de un ensayo clínico abierto. Las exposiciones (AUC) luego de la administración por vía subcutánea, ya sea de 40 mg (para niños que pesan <40 kg) o 100 mg (para niños que pesan \geq 40 kg), fueron 1.32 y 1.97 veces mayores, respectivamente, en comparación con aquellas observadas en adultos y adolescentes que reciben 100 mg. En función de estos resultados, la simulación de una dosis de 40 mg por vía subcutánea cada 4 semanas en niños de 6 a 11 años de edad, sin importar el peso corporal, dieron como resultado exposiciones pronosticadas similares a aquellas observadas en adultos y adolescentes.

Pacientes con deterioro renal: no se realizaron ensayos clínicos para investigar el efecto del deterioro renal en la farmacocinética del mepolizumab. En función de los análisis farmacocinéticos de la población, la depuración del mepolizumab fue comparable entre sujetos con valores de depuración de creatinina entre 50 y 80 ml/min y pacientes con función renal normal. Existen datos limitados disponibles en sujetos con valores de depuración de creatinina <50 ml/min; sin embargo, el mepolizumab no se depura a través del riñón.

Pacientes con deterioro hepático: no se realizaron ensayos clínicos para investigar el efecto del deterioro hepático en la farmacocinética del mepolizumab. Dado que el mepolizumab es degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, no restringidas al tejido hepático, es probable que los cambios en la función hepática no tengan ningún efecto en la eliminación del mepolizumab.

Estudios de interacción medicamentosa

No se llevaron a cabo estudios formales de interacción medicamentosa con el mepolizumab. En los análisis de farmacocinética de la población de estudios de fase 3, no hubo evidencia de un efecto de fármacos de moléculas pequeñas comúnmente coadministrados en la exposición de mepolizumab.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se realizaron estudios con animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico del mepolizumab. La bibliografía publicada, basada en modelos animales, sugiere que la IL-5 y los eosinófilos forman parte de una reacción inflamatoria temprana en el lugar de la tumorigénesis y puede promover el rechazo del tumor. Sin embargo, otros informes indican que la infiltración de eosinófilos en tumores puede promover el crecimiento tumoral. Por lo tanto, se desconoce el riesgo de neoplasia maligna en seres humanos proveniente de un anticuerpo contra la IL-5 como mepolizumab.

La fertilidad masculina y femenina no se vieron afectadas, teniendo como base la ausencia de hallazgos histopatológicos en los órganos reproductivos de monos cynomolgus que recibieron mepolizumab durante 6 meses, en dosificaciones IV de hasta 100 mg/kg una vez cada 4 semanas (aproximadamente 20 veces la MRHD de 300 mg, según un AUC). No se observaron efectos en el desempeño reproductivo y de apareamiento en ratones CD-1 macho y hembra que recibieron un anticuerpo análogo, que inhibe la actividad de la IL-5 murina, en una dosificación IV de 50 mg/kg una vez por semana.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Asma grave

El programa de desarrollo de asma de NUCALA en pacientes a partir de los 12 años de edad incluyó 3 ensayos doble ciegos, aleatorizados y controlados con placebo: 1 ensayo de exacerbación y determinación del rango de dosis (ensayo 1, NCT01000506) y 2 ensayos confirmatorios (ensayo 2, NCT01691521 y ensayo 3, NCT01691508). El mepolizumab se administró cada 4 semanas en los 3 ensayos como complementario al tratamiento de base. Todos los pacientes continuaron con su tratamiento de base para el asma mientras duraron los ensayos.

Ensayo de exacerbación y determinación del rango de dosis

El ensayo 1 fue un ensayo de 52 semanas, de reducción de la exacerbación y determinación del rango de dosis en pacientes con asma grave con antecedentes de 2 o más exacerbaciones en el año anterior a pesar del uso habitual de dosis altas de ICS más controladores adicionales con o sin OCS. Los pacientes inscritos en este ensayo debían tener al menos 1 de los siguientes 4 criterios preespecificados en los 12 meses previos: recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 300 células/mcl, recuento de eosinófilos en esputo de $\geq 3\%$, concentración de óxido nítrico exhalado de ≥ 50 ppb o deterioro del control de asma después de una reducción de $\leq 25\%$ en el mantenimiento habitual de ICS/OCS. Se evaluaron tres dosificaciones IV de mepolizumab (75, 250 y 750 mg) administradas una vez cada 4 semanas en comparación con el placebo. Los resultados de este ensayo y del estudio farmacodinámico respaldaron la evaluación de mepolizumab 75 mg IV y 100 mg por vía subcutánea en los ensayos subsiguientes [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. NUCALA no está indicado para uso IV y debe administrarse solamente por vía subcutánea.

Ensayos confirmatorios

Se estudió un total de 711 pacientes con asma grave en 2 ensayos confirmatorios (ensayos 2 y 3). En estos 2 ensayos, los pacientes debían tener eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/mcl en la selección (dentro de las 6 semanas de la dosificación) o eosinófilos en sangre de ≥ 300 células/mcl dentro de los 12 meses de la inscripción. El criterio de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/mcl en la selección derivan de análisis exploratorios de datos del ensayo 1. El ensayo 2 fue un ensayo de 32 semanas, controlado con placebo y control activo en pacientes con asma grave con antecedentes de 2 o más exacerbaciones en el año anterior a pesar del uso habitual de dosis altas de ICS más controladores adicionales con o sin OCS. Los pacientes recibieron mepolizumab 75 mg IV (n = 191), NUCALA 100 mg (n = 194) o placebo (n = 191) una vez cada 4 semanas durante 32 semanas.

El ensayo 3 fue un ensayo de reducción de OCS de 24 semanas en pacientes con asma grave que requerían OCS diarios además del uso habitual de dosis altas de ICS más controladores adicionales para mantener el control del asma. Los pacientes del ensayo 3 no debían tener antecedentes de exacerbaciones en el año anterior. Los pacientes recibieron NUCALA 100 mg (n = 69) o placebo (n = 66) una vez cada 4 semanas durante 24 semanas. El uso de OCS medio inicial fue similar en los 2 grupos de tratamiento: 13.2 mg en el grupo de placebo y 12.4 mg en el grupo que recibió NUCALA 100 mg.

Se proporcionan las características demográficas e iniciales de estos 3 ensayos en la tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas e iniciales de los ensayos de asma grave

	Ensayo 1 (N = 616)	Ensayo 2 (N = 576)	Ensayo 3 (N = 135)
Edad media, años	49	50	50
Sexo femenino, n (%)	387 (63)	328 (57)	74 (55)
Raza blanca, n (%)	554 (90)	450 (78)	128 (95)
Duración del asma, años, media	19	20	19
Nunca fumó, n (%)	483 (78)	417 (72)	82 (61)
FEV ₁ inicial, L	1.88	1.82	1.95
% inicial de FEV ₁ pronosticado	60	61	59
Reversibilidad % inicial	25	27	26
FEV ₁ /FVC después del SABA inicial	0.67	0.66	0.66
Recuento de la media geométrica de eosinófilos al inicio, células/mcl	250	290	240
Cantidad media de exacerbaciones en el año anterior	3.6	3.6	3.1

FEV₁ = Volumen espiratorio forzado en 1 segundo, SABA = Agonista beta2 de acción corta, FVC = Capacidad vital forzada.

Exacerbaciones

La eficacia se evaluó en los ensayos 1 y 2 mediante el uso de un criterio de valoración de la frecuencia de las exacerbaciones definido como un empeoramiento del asma que requirió el uso de corticosteroides orales/sistémicos u hospitalización o visitas al departamento de urgencias. Para los pacientes en OCS de mantenimiento, una exacerbación que requería OCS se definió como el uso de corticosteroides orales/sistémicos de al menos el doble de la dosis existente para al menos 3 días. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg o mepolizumab 75 mg IV experimentaron una cantidad significativamente menor de exacerbaciones. Asimismo, en comparación con el placebo, hubo menos exacerbaciones que requirieron hospitalización o visitas al departamento de urgencias y exacerbaciones que requirieron solamente la hospitalización de un paciente con NUCALA 100 mg (tabla 4).

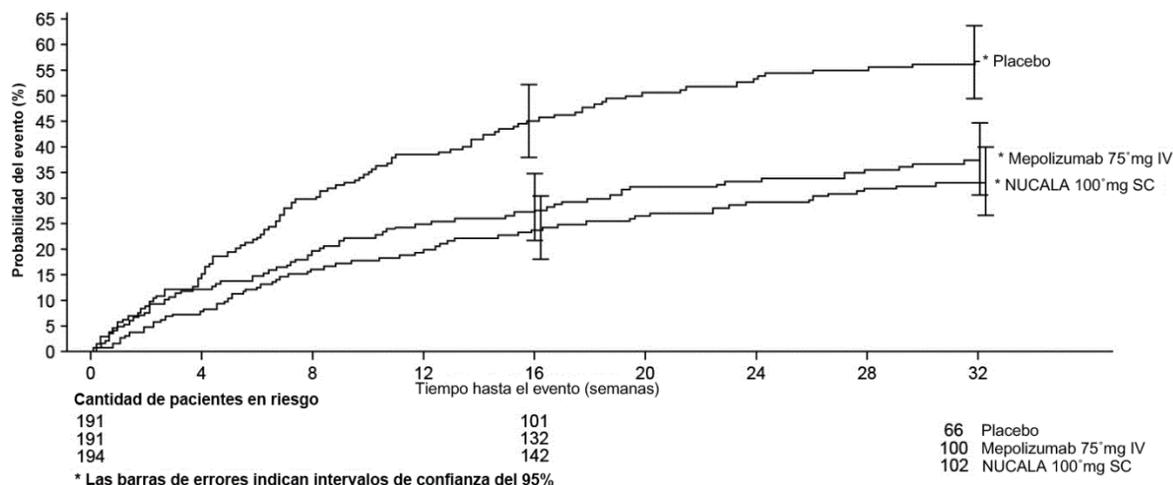
Tabla 4. Tasa de exacerbaciones en ensayos 1 y 2 de asma grave (población con intención de tratar)

Ensayo	Tratamiento	Exacerbaciones por año		
		Tasa	Diferencia	Relación de tasas (IC del 95%)
Todas las exacerbaciones				
Ensayo 1	Placebo (n = 155)	2.40		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	1.24	1.16	0.52 (0.39, 0.69)
Ensayo 2	Placebo (n = 191)	1.74		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.93	0.81	0.53 (0.40, 0.72)
	NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.83	0.91	0.47 (0.35, 0.64)
Exacerbaciones que requirieron hospitalización/una visita a la sala de emergencias				
Ensayo 1	Placebo (n = 155)	0.43		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	0.17	0.26	0.40 (0.19, 0.81)
Ensayo 2	Placebo (n = 191)	0.20		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.14	0.06	0.68 (0.33, 1.41)
	NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.08	0.12	0.39 (0.18, 0.83)
Exacerbaciones que requirieron hospitalización				
Ensayo 1	Placebo (n = 155)	0.18		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	0.11	0.07	0.61 (0.28, 1.33)
Ensayo 2	Placebo (n = 191)	0.10		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.06	0.04	0.61 (0.23, 1.66)
	NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.03	0.07	0.31 (0.11, 0.91)

IV = Por vía intravenosa, SC = Por vía subcutánea.

El tiempo hasta la primera exacerbación del asma fue más prolongado para los grupos que recibían NUCALA 100 mg y mepolizumab 75 mg IV en comparación con el placebo en el ensayo 2 (figura 1).

Figura 1. Curva de incidencia acumulativa de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera exacerbación (ensayo 2 de asma grave)



IV = Por vía intravenosa, SC = Por vía subcutánea.

Los datos del ensayo 1 se exploraron para determinar los criterios que podrían identificar a los pacientes que probablemente se beneficien del tratamiento con NUCALA. Los análisis exploratorios sugirieron que el recuento inicial de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/mcl fue un indicador posible del beneficio del tratamiento. El análisis exploratorio de los datos del ensayo 2 también sugirieron que el recuento inicial de eosinófilos en sangre (obtenido dentro de las 6 semanas del inicio de la dosificación) de ≥ 150 células/mcl fue una predicción posible de la eficacia y mostró una tendencia de mayor beneficio de exacerbación con aumento del recuento de eosinófilos en sangre. En el ensayo 2, los pacientes inscritos solamente en función del recuento histórico de eosinófilos en sangre de ≥ 300 células/mcl en los 12 meses anteriores, pero que tuvieron un recuento inicial de eosinófilos en sangre < 150 células/mcl, no tuvieron prácticamente beneficio de exacerbación luego del tratamiento con NUCALA 100 mg en comparación con el placebo.

El Cuestionario de control del asma 5 (ACQ-5, Asthma Control Questionnaire-5) se evaluó en los ensayos 1 y 2, y el Cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire) se evaluó en el ensayo 2. En el ensayo 1, la tasa de respondedores de ACQ-5 (definida como la disminución en la escala de 0.5 o más como umbral) para el grupo de mepolizumab de 75 mg IV fue 47% en comparación con 50% para el placebo con un índice de probabilidad (OR) de 1.1 (IC del 95%: 0.7, 1.7). En el ensayo 2, la tasa de respondedores de ACQ-5 para el grupo de tratamiento de NUCALA 100 mg fue de 57% en comparación con 45% para el placebo con un OR de 1.8 (IC del 95%: 1.2, 2.8). En el ensayo 2, la tasa de respondedores de SGRQ (definida como la disminución en la escala de 4 o más como umbral) para el grupo de tratamiento de NUCALA 100 mg fue de 71% en comparación con 55% para el placebo con un OR de 2.1 (IC del 95%: 1.3, 3.2).

Reducción de corticosteroides orales

El ensayo 3 evaluó el efecto de NUCALA 100 mg en la reducción del uso de OCS de mantenimiento. La eficacia se evaluó mediante el uso de un criterio de valoración del porcentaje de reducción de la dosis de OCS durante las semanas 20 a 24 en comparación con la dosis inicial, manteniendo el control del asma. Se clasificó a los pacientes de acuerdo con su cambio en el uso de OCS durante el ensayo con las siguientes categorías: disminución del 90% al 100%, disminución del 75% al <90%, disminución del 50% al <75%, disminución del >0% al <50% y sin mejora (es decir, sin cambios o ningún aumento o ausencia de control de asma o retiro del tratamiento). En comparación con el placebo, los pacientes que recibían NUCALA 100 mg alcanzaron mayores reducciones diarias de la dosis de OCS, mientras mantenían el control del asma. Dieciséis (23%) pacientes del grupo que recibió NUCALA 100 mg frente a 7 (11%) en el grupo de placebo tuvieron del 90% al 100% de reducción diaria de su dosis de OCS.

Veinticinco (36%) pacientes del grupo que recibió NUCALA 100 mg frente a 37 (56%) del grupo de placebo fueron clasificados como sin mejora para la dosis de OCS. Asimismo, 54% de los pacientes que recibió NUCALA 100 mg alcanzó al menos una reducción del 50% en la dosis diaria de prednisona en comparación con el 33% de los pacientes que recibieron placebo (IC del 95% por la diferencia: 4%, 37%). También se realizó un análisis exploratorio en el subgrupo de 29 pacientes del ensayo 3 que tuvieron un inicio promedio y un recuento de eosinófilos en sangre en la selección <150 células/mcl. Cinco (29%) pacientes del grupo que recibe NUCALA 100 mg frente a 0 (0%) en el grupo de placebo tuvieron del 90% al 100% de reducción diaria de su dosis. Cuatro (24%) pacientes del grupo que recibió NUCALA 100 mg frente a 8 (67%) del grupo de placebo fueron clasificados como sin mejora para la dosis de OCS. También se evaluó el ACQ y SGRQ en el ensayo 3 y mostraron resultados similares a aquellos del ensayo 2.

Función pulmonar

Se evaluó un cambio con respecto al inicio del volumen espiratorio forzado medio en 1 segundo (FEV₁) en los 3 ensayos y se presenta en la tabla 5. En comparación con el placebo, NUCALA 100 mg no proporcionó mejoras consistentes en el cambio medio con respecto al inicio en FEV₁.

Tabla 5. Cambio con respecto al inicio en FEV₁ (ml) en ensayos de asma grave

Ensayo	Diferencia del placebo en el cambio medio con respecto al inicio en FEV ₁ (ml) (IC del 95%)		
	Semana 12	Semana 24	Semanas 32/52
1 ^a	10 (-87, 108)	5 (-98, 108)	61 (-39, 161) ^b
2 ^c	52 (-30, 134)	76 (-6, 159)	98 (11, 184) ^d
3 ^c	56 (-91, 203)	114 (-42, 271)	ND

FEV₁ = Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

^a Dosis = 75 mg por vía intravenosa.

^b Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) en la semana 52.

^c Dosis = 100 mg por vía subcutánea.

^d FEV₁ en la semana 32.

El efecto de mepolizumab en la función pulmonar también se estudió en un ensayo controlado con placebo de 12 semanas en el que se inscribieron pacientes con asma a una dosis moderada de ICS con evidencia de síntomas y deterioro de la función pulmonar. La inscripción no fue dependiente de un antecedente de exacerbaciones o un recuento de eosinófilos preespecificado. El cambio medio con respecto al inicio en FEV₁ en la semana 12 fue numéricamente menor en los grupos de tratamiento de mepolizumab que en los grupos de placebo.

14.2 Rinosinusitis crónica con pólipos nasales

Se evaluó a un total de 407 pacientes con RSCcPN en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico de 52 semanas (NCT03085797). Los pacientes recibieron NUCALA 100 mg o placebo administrado por vía subcutánea una vez cada 4 semanas mientras continuaban con su tratamiento con corticosteroides nasales. Los pacientes debían haber recibido corticosteroides nasales de base durante ≥ 8 semanas antes de la selección. Los pacientes tenían RSCcPN recurrente y sintomática, y se sometieron al menos a 1 cirugía para la extirpación de pólipos nasales en los 10 años anteriores. Los pacientes debían tener síntomas de obstrucción nasal con una puntuación en la escala analógica visual (VAS) > 5 de una puntuación máxima de 10. También se requería que los pacientes tuvieran una puntuación de pólipos nasales (NPS) bilaterales endoscópicos de ≥ 5 de 8 con NPS ≥ 2 en cada cavidad nasal. Los pacientes informaron las puntuaciones de la VAS de obstrucción nasal diariamente colocando una sola marca en una línea continua etiquetada de 0 (ninguno) a 100 (lo peor que se pueda imaginar). La distancia a lo largo de la línea se convirtió en una escala de 0 a 10 puntos para la puntuación. Para los NPS, los pólipos de cada lado de la nariz se clasificaron en una escala categórica (0 = sin pólipos, 1 = pólipos pequeños en el meato medio que no llegan por debajo del borde inferior de la concha media, 2 = pólipos que llegan por debajo del borde inferior del cornete medio, 3 = pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos mediales a la concha media, 4 = pólipos grandes que causan una congestión/obstrucción casi completa del meato inferior) para una puntuación total de 0 a 8. No se realizaron tomografías computarizadas de los senos paranasales al inicio ni durante el tratamiento para evaluar la opacificación de los senos paranasales.

Los criterios de valoración coprimarios fueron el cambio con respecto al inicio hasta la semana 52 en los NPS endoscópicos totales (escala de 0 a 8) según la calificación de evaluadores ciegos independientes y el cambio con respecto al inicio en la puntuación de la VAS de obstrucción nasal (escala de 0 a 10) durante las semanas 49 a 52. El criterio de valoración secundario clave fue el tiempo transcurrido hasta la primera cirugía nasal (polipectomía nasal) hasta la semana 52 en este ensayo. Otros criterios de valoración secundarios fueron el cambio con respecto al inicio en la puntuación de la VAS de pérdida de sensibilidad olfatoria durante las semanas 49 a 52 y la proporción de pacientes que necesitaron esteroides sistémicos para los pólipos nasales hasta la semana 52. Los pacientes recopilaron las puntuaciones de la VAS diariamente, las que se informaron en una escala de 0 a 10 (0 = ninguna, 10 = lo peor que se pueda imaginar).

En la tabla 6 se proporcionan las características demográficas e iniciales de pacientes de este ensayo.

Tabla 6. Características demográficas e iniciales en RSCcPN

	N = 407
Edad media, años	49
Sexo femenino, n (%)	143 (35)
Raza blanca, n (%)	379 (93)
Duración media de RSCcPN en años (SD)	11.4 (8.4)
Pacientes con ≥ 1 cirugía en los últimos 10 años (%)	407 (100)
Pacientes con ≥ 3 cirugías en los últimos 10 años (%)	124 (30)
Uso de OCS (esquema ≥ 1) en los últimos 12 meses, n (%)	197 (48)
NPS ^a endoscópicos bilaterales medios, (SD), intervalo de 0 a 8	5.5 (1.29)
Puntuación media de la VAS de obstrucción nasal, (SD), intervalo de 0 a 10	9.0 (0.83)
Media geométrica de eosinófilos en sangre, células/mcl (IC del 95%)	390 (360, 420)
Asma, n (%)	289 (71)
AERD, n (%)	108 (27)

RSCcPN = Rinosinusitis crónica con pólipos nasales, SD = Desviación estándar, OCS = Corticosteroide oral, NPS = Puntuación de pólipos nasales, VAS = Escala analógica visual, AERD = Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

^a Según calificación de evaluadores ciegos independientes.

Puntuación de pólipos nasales endoscópicos y puntuaciones de la escala visual analógica de obstrucción nasal

Los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg experimentaron una mejora estadísticamente significativa (disminución) en los NPS bilaterales en la semana 52 y la puntuación de la VAS de obstrucción nasal entre las semanas 49 y 52 al final del período de tratamiento de 52 semanas (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los criterios de valoración en RSCcPN

Puntuaciones ^a (intervalo)	Placebo n = 201		NUCALA 100 mg n = 206		Diferencia media frente al placebo (IC del 95%)
	Media al inicio (SD)	Cambio medio ^b (SE)	Media al inicio (SD)	Cambio medio ^b (SE)	
NPS (0-8)	5.6 (1.41)	0.06 (0.14)	5.4 (1.17)	-0.87 (0.14)	-0.93 (-1.31, -0.55)
Obstrucción nasal (0-10)	9.02 (0.83)	-2.54 (0.25)	8.92 (0.83)	-4.40 (0.25)	-1.86 (-2.53, -1.19)

RSCcPN = Rinosinusitis crónica con pólipos nasales, SD = Desviación estándar, SE = Error estándar, NPS = Puntuación de pólipos nasales en la semana 52.

^a A los pacientes con cirugía nasal se les asignó la peor puntuación posible para el período posterior a la cirugía nasal. Los datos que faltaban se imputaron sobre la base de los datos disponibles fuera del tratamiento en todos los grupos de tratamiento.

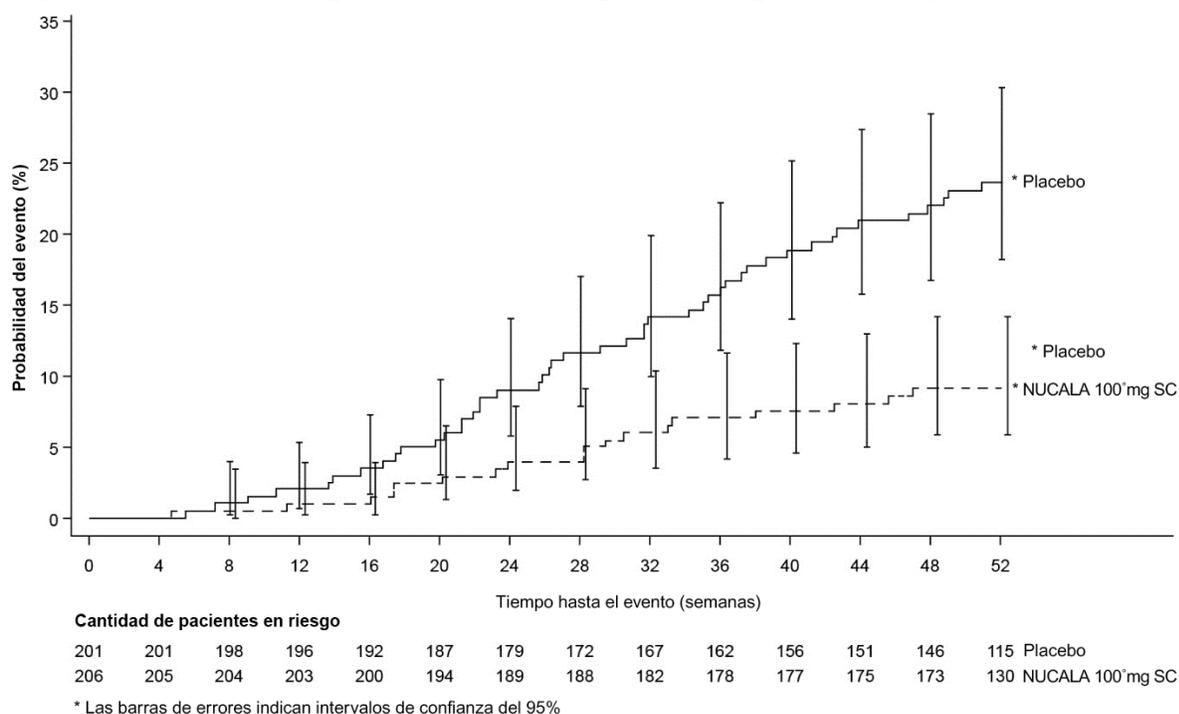
Las imputaciones se realizaron paso a paso por visita y se condicionaron a datos de visitas anteriores con las mismas covariables utilizadas en el modelo de análisis.

^b Medias de mínimos cuadrados del análisis utilizando un modelo mixto de medidas repetidas con covariables de grupo de tratamiento, región geográfica, puntuación inicial y log(e) del recuento basal de eosinófilos en sangre, visita, términos de interacción de visita al inicio y visita durante el tratamiento.

Polipectomía nasal

El criterio de valoración secundario clave fue el tiempo transcurrido hasta la primera cirugía nasal (polipectomía nasal) hasta la semana 52. La proporción de pacientes que se sometieron a cirugía se redujo significativamente en un 57% (índice de riesgo: 0.43, IC del 95%: 0.25, 0.76) en el grupo tratado con NUCALA 100 mg en comparación con el grupo de placebo (figura 2). En la semana 52, 18 (9%) pacientes que recibieron NUCALA 100 mg se habían sometido a cirugía en comparación con 46 (23%) pacientes del grupo de placebo.

Figura 2. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera cirugía nasal en RSCcPN



RSCcPN = Rinosinusitis crónica con pólipos nasales, SC = Por vía subcutánea.

Puntuaciones adicionales de los síntomas de RSCcPN

Para los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg, se observó una mejora estadísticamente significativa en la pérdida de sensibilidad olfatoria en comparación con el placebo y también se observaron mejoras en las puntuaciones individuales de los síntomas de la VAS en comparación con los pacientes del grupo de placebo en las 4 semanas previas al final del período de tratamiento de 52 semanas (tabla 8).

Tabla 8: Puntuaciones adicionales de los síntomas en la escala visual analógica evaluadas en las semanas 49-52

Puntuaciones de la VAS ^a (intervalo)	Placebo n = 201		NUCALA 100 mg n = 206		Diferencia media frente al placebo (IC del 95%)
	Media al inicio (SD)	Cambio medio ^b (SE)	Media al inicio (SD)	Cambio medio ^b (SE)	
Pérdida de sensibilidad olfatoria (0-10)	9.68 (0.60)	-1.46 (0.24)	9.63 (0.83)	-2.92 (0.24)	-1.46 (-2.11, -0.81)
Secreción nasal ^c (0-10)	8.78 (1.25)	-2.49 (0.26)	8.78 (1.07)	-4.38 (0.25)	-1.89 (-2.58, -1.20)
Mucosidad en la garganta ^c (0-10)	8.58 (1.63)	-2.37 (0.26)	8.51 (1.61)	-4.07 (0.26)	-1.70 (-2.41, -0.99)
Dolor facial ^c (0-10)	7.77 (2.72)	-2.04 (0.28)	7.76 (2.51)	-3.73 (0.27)	-1.69 (-2.43, -0.95)

VAS = Escala visual analógica; SD = Desviación estándar; SE = Error estándar.

^a A los pacientes con cirugía nasal se les asignó la peor puntuación posible para el período posterior a la cirugía nasal. Los datos que faltaban se imputaron sobre la base de los datos disponibles fuera del tratamiento en todos los grupos de tratamiento. Las imputaciones se realizaron paso a paso por visita y se condicionaron a datos de visitas anteriores con las mismas covariables utilizadas en el modelo de análisis.

^b Medias de mínimos cuadrados de un análisis utilizando un modelo mixto de medidas repetidas con covariables de grupo de tratamiento, región geográfica, puntuación inicial y $\log(e)$ del recuento basal de eosinófilos en sangre, visita, términos de interacción de visita al inicio y visita durante el tratamiento.

^c Este criterio de valoración no se especificó previamente en el plan de análisis para ajustar por multiplicidad.

Reducción de corticosteroides

El tratamiento con NUCALA 100 mg redujo significativamente la necesidad de esteroides sistémicos para los pólipos nasales en comparación con el placebo hasta la semana 52 (índice de probabilidad: 0.58, IC del 95%: 0.36, 0.92). En los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg, 52 (25%) requirieron ≥ 1 esquema de esteroides sistémicos en comparación con 74 (37%) en el grupo de placebo durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Resultados en pacientes con asma comórbida

En 289 (71%) pacientes con asma comórbida, los análisis preespecificados mostraron mejoras en los criterios de valoración coprimarios congruentes con las observadas en la población general en los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg en comparación con el placebo. Además, según un análisis a posteriori en estos pacientes, hubo una mayor respuesta desde el inicio en la semana 52 en el control del asma medido por el ACQ-5 para NUCALA 100 mg en comparación con el placebo (el 57% de los pacientes que recibieron NUCALA alcanzaron una reducción del umbral de respuesta de ≥ 0.5 , en comparación con el 35% en el grupo de placebo, con un índice de probabilidad de 2.42 [IC del 95%: 1.43, 4.11]).

14.3 Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis

Se evaluó a un total de 136 pacientes adultos con GEPA en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico de 52 semanas (NCT02020889). Los pacientes recibieron 300 mg de NUCALA o placebo administrado por vía subcutánea una vez cada 4 semanas mientras continuaban con su tratamiento estable de OCS. A partir de la semana 4, el OCS se redujo durante el período de tratamiento a discreción del investigador. La eficacia se evaluó en este ensayo mediante criterios de valoración coprimarios de la duración acumulada total de la remisión durante el período de tratamiento de 52 semanas, definida como el índice de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) = 0 (sin vasculitis activa) más dosis de prednisolona o prednisona menos o igual que 4 mg/día y la proporción de pacientes en remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48 de tratamiento. El BVAS es una herramienta que completa el

clínico para evaluar clínicamente la vasculitis activa que podría requerir tratamiento, después de la exclusión de otras causas.

En la tabla 9 se proporcionan las características demográficas e iniciales de pacientes de este ensayo.

Tabla 9. Características demográficas e iniciales en GEPA

	N = 136
Edad media, años	48.5
Sexo femenino, n (%)	80 (59)
Raza blanca, n (%)	125 (92)
Duración de GEPA, años, media (SD)	5.5 (4.63)
Antecedentes de ≥ 1 recidiva confirmada en los últimos 2 años, n (%)	100 (74)
Enfermedad refractaria, n (%)	74 (54)
Recurrencia de síntomas de GEPA, n (%)	68 (50)
Tratamiento de inducción fallido, n (%)	6 (4)
Dosis diaria de corticosteroide ^a oral inicial, mg, mediana (intervalo)	12 (7.5-50)
Recibe terapia con inmunodepresores ^b , n (%)	72 (53)

GEPA = Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, SD = Desviación estándar.

^a Equivalente de prednisona o prednisolona.

^b p. ej., azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico.

Remisión

Los pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA alcanzaron un tiempo acumulado significativamente mayor en la remisión en comparación con el placebo. Una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA alcanzó la remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48 en comparación con el placebo (tabla 10).

Los resultados de los componentes de la remisión se muestran también en la tabla 10. Asimismo, una cantidad significativamente mayor de pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA alcanzaron la remisión dentro de las primeras 24 semanas y se mantuvieron en la remisión por el período restante de tratamiento del ensayo de 52 semanas en comparación con el placebo (19% para 300 mg de NUCALA frente al 1% para el placebo; OR 19.7; IC del 95%: 2.3, 167.9).

Tabla 10. Remisión y componentes de remisión en GEPA

	Remisión (OCS \leq 4 mg/día + BVAS = 0)		OCS \leq 4 mg/día		BVAS = 0	
	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68
Duración acumulada durante 52 semanas, n (%)						
0	55 (81)	32 (47)	46 (68)	27 (40)	6 (9)	3 (4)
>0 a <12 semanas	8 (12)	8 (12)	12 (18)	5 (7)	15 (22)	13 (19)
12 a <24 semanas	3 (4)	9 (13)	6 (9)	12 (18)	11 (16)	5 (7)
24 a <36 semanas	0	10 (15)	2 (3)	10 (15)	17 (25)	2 (3)
\geq 36 semanas	2 (3)	9 (13)	2 (3)	14 (21)	19 (28)	45 (66)
Índice de probabilidad (NUCALA/placebo) ^a (IC del 95%)		5.9 (2.7, 13.0)		5.1 (2.5, 10.4)		3.7 (1.8, 7.6)
Proporción de pacientes tanto en la semana 36 como en la 48						
Pacientes, n (%)	2 (3)	22 (32)	7 (10)	28 (41)	23 (34)	34 (50)
Índice de probabilidad (NUCALA/placebo) ^a (IC del 95%)		16.7 (3.6, 77.6)		6.6 (2.6, 17.1)		1.9 (0.9, 4.2)

GEPA = Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, OCS = Corticosteroide oral, BVAS = Índice de actividad de vasculitis de Birmingham.

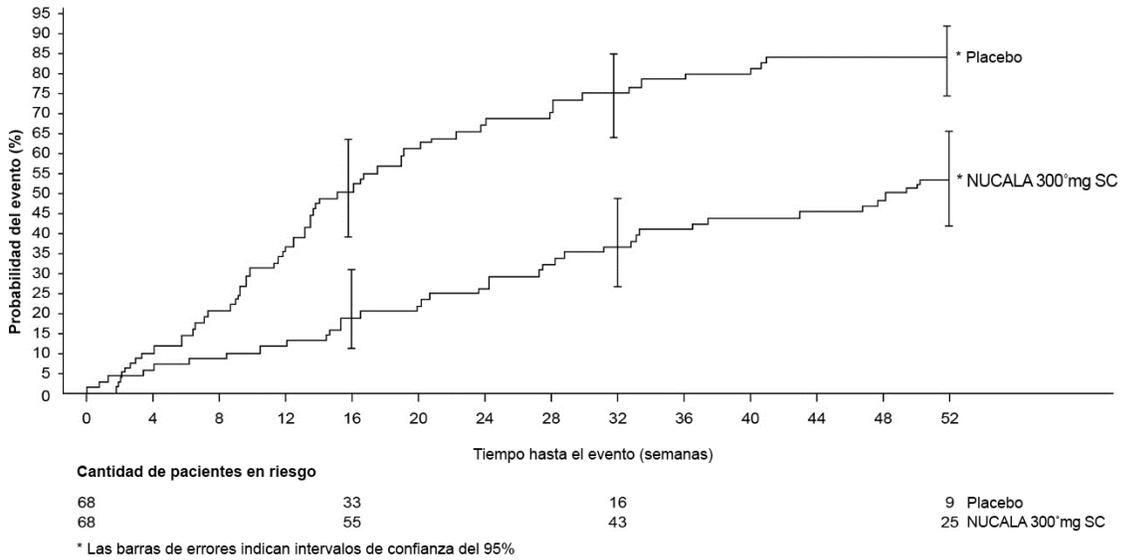
^a Un índice de probabilidad >1 favorece a NUCALA.

Asimismo, se demostró un beneficio estadísticamente significativo para estos criterios de valoración usando la remisión definida como BVAS = 0 más prednisolona/prednisona \leq 7.5 mg/día.

Recidiva

El tiempo hasta la primera recidiva (definido como el empeoramiento relacionado con la vasculitis, el asma o los síntomas sinonasales que requieren un aumento en la dosis de corticosteroides o tratamiento con inmunodepresores u hospitalización) fue significativamente más prolongado en pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA en comparación con el placebo con un índice de riesgo de 0.32 (IC del 95%: 0.21, 0.5) (Figura 3). Asimismo, los pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA tuvieron una reducción en la tasa de recidiva en comparación con los pacientes que recibieron placebo (relación de tasas de 0.50; IC del 95%: 0.36, 0.70 para 300 mg de NUCALA en comparación con el placebo). La incidencia y cantidad de tipos de recidiva (vasculitis, asma, sinonasal) fueron numéricamente menores con NUCALA en comparación con el placebo.

Figura 3. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera recidiva en GEPA



GEPA = Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, SC = Por vía subcutánea.

Reducción de corticosteroides

Los pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA tuvieron una reducción significativamente mayor en la dosis diaria promedio de OCS en comparación con los pacientes que recibieron placebo durante las semanas 48 a 52 (tabla 11).

Tabla 11. Dosis diaria promedio de corticosteroide oral durante las semanas 48 a 52 en GEPA

	Cantidad (%) de pacientes	
	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68
0	2 (3)	12 (18)
>0 a ≤4.0 mg	3 (4)	18 (26)
>4.0 a ≤7.5 mg	18 (26)	10 (15)
>7.5 mg	45 (66)	28 (41)
Comparación: NUCALA/placebo ^a		
Índice de probabilidad ^b		0.20
IC del 95%		0.09, 0.41

GEPA = Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

^a Analizado usando un modelo de probabilidades proporcional con covariables del grupo de tratamiento, la dosis diaria inicial de corticosteroide oral, el índice de actividad de vasculitis de Birmingham inicial y la región.

^b Un índice de probabilidad <1 favorece a NUCALA.

Cuestionario de control del asma 6 (ACQ-6)

El ACQ-6, un cuestionario de 6 ítems que completa el paciente, se desarrolló para medir la adecuación del control del asma y el cambio en el control del asma. La tasa de respondedores de ACQ-6 en el tratamiento durante las semanas 48 a 52 (definida como la disminución en la puntuación de 0.5 o más en comparación con el inicio) fue de 22% para 300 mg de NUCALA y 16% para el placebo (OR 1.56; IC del 95%: 0.63, 3.88 para 300 mg de NUCALA en comparación con el placebo).

14.4 Síndrome hipereosinofílico

Se evaluó a un total de 108 pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con HES durante al menos 6 meses en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico de 32 semanas (NCT02836496). Se excluyó del ensayo a los pacientes con HES secundario no hematológico (p. ej., hipersensibilidad a fármaco, infección parasitaria por helmintos, infección por VIH, malignidad no hematológica) o HES positivo para la quinasa FIP1L1-PDGFR α . Los pacientes recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas mientras continuaban con su tratamiento estable para el HES. Los pacientes que ingresaron al ensayo habían experimentado al menos 2 reagudizaciones del HES en los últimos 12 meses y un recuento de eosinófilos en sangre de 1000 células/mcl o más durante la selección. Las reagudizaciones históricas del HES para los criterios de ingreso al ensayo se definieron como el empeoramiento de los síntomas clínicos o los recuentos de eosinófilos en sangre relacionados con el HES que requirieron un aumento escalonado en el tratamiento. Los pacientes deben haber recibido tratamiento estable para el HES durante las 4 semanas previas a la aleatorización. El tratamiento para el HES puede incluir OCS crónicos o episódicos, inmunosupresores o citotóxicos.

La eficacia de NUCALA en el HES se estableció en función de la proporción de pacientes que experimentaron una reagudización del HES durante el período de tratamiento de 32 semanas. Una reagudización del HES se definió como el empeoramiento de los signos y síntomas clínicos del HES o el aumento de eosinófilos (en al menos 2 ocasiones), que dio lugar a la necesidad de aumentar los OCS o aumentar/agregar el tratamiento para el HES citotóxico o con inmunosupresores.

En la tabla 12 se proporcionan las características demográficas e iniciales de pacientes de este ensayo.

Tabla 12. Características demográficas e iniciales en el HES

	N = 108
Edad media, años (SD)	46.0 (15.78)
Sexo femenino, n (%)	57 (53)
Raza blanca, n (%)	100 (93)
Duración media del HES, años	5.55

HES = Síndrome hipereosinofílico, SD = Desviación estándar.

Reagudizaciones

El ensayo comparó la proporción de pacientes que experimentaron una reagudización del HES o se retiraron del ensayo en los grupos de tratamiento con NUCALA y placebo (tabla 13). Durante el período de tratamiento de 32 semanas, la incidencia de reagudizaciones del HES fue del 56% en el grupo de placebo y del 28% en el grupo tratado con NUCALA (reducción del 50%).

Tabla 13. Descripción general de las reagudizaciones del HES

	Cantidad (%) de pacientes	
	Placebo n = 54	NUCALA 300 mg n = 54
Pacientes con ≥ 1 reagudizaciones del HES o que se retiraron del ensayo	30 (56)	15 (28)
Pacientes con ≥ 1 reagudizaciones del HES	28 (52)	14 (26)
Pacientes sin reagudizaciones del HES que se retiraron del ensayo	2 (4)	1 (2)
Comparación: NUCALA/placebo ^a		
Valor de CMH <i>P</i>		0.002
Índice de probabilidad ^b		0.28
IC del 95%		(0.12, 0.64)

HES = Síndrome hipereosinofílico, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

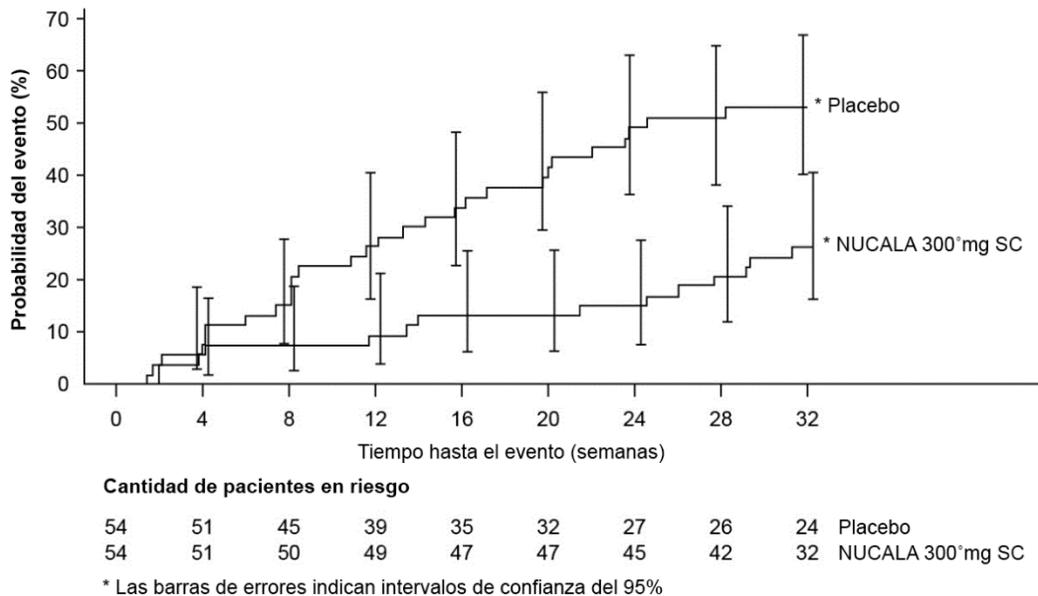
^a El análisis comparó la cantidad de pacientes que experimentaron ≥ 1 reagudizaciones del HES o se retiraron del ensayo antes de tiempo.

^b Un índice de probabilidad < 1 favorece a NUCALA.

Tiempo transcurrido hasta la primera reagudización

Se observó una diferencia entre los grupos que recibieron NUCALA y placebo en el tiempo transcurrido hasta la primera reagudización del HES (figura 4). El riesgo de la primera reagudización del HES durante el período de tratamiento fue un 66% más bajo para los pacientes tratados con NUCALA en comparación con el placebo (índice de riesgo: 0.34; IC del 95%: 0.18, 0.67, $P = 0.002$).

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera reagudización del HES



HES = Síndrome hipereosinofílico, SC = Por vía subcutánea.

Proporción de pacientes que experimentaron reagudizaciones durante las semanas 20 a 32

Desde la semana 20 hasta la semana 32, una cantidad significativamente menor de pacientes experimentaron una reagudización del HES o se retiraron del ensayo cuando recibieron tratamiento con 300 mg de NUCALA en comparación con el placebo (17% frente a 35%, respectivamente) $P = 0.020$; OR: 0.33; IC del 95%: 0.13, 0.85).

Índice de reagudizaciones

Los pacientes que recibieron NUCALA experimentaron una cantidad significativamente menor de reagudizaciones del HES durante el período de tratamiento de 32 semanas en comparación con el grupo de placebo (tabla 14). El tratamiento con NUCALA tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del 66% en la tasa anualizada de reagudizaciones del HES en comparación con el placebo.

Tabla 14. Frecuencia de las reagudizaciones

	Cantidad (%) de pacientes	
	Placebo n = 54	NUCALA 300 mg n = 54
0	26 (48)	40 (74)
1	15 (28)	11 (20)
2	7 (13)	3 (6)
3	5 (9)	0
4	1 (2)	0
≥5	0	0
Comparación: NUCALA/placebo		
Valor de Wilcoxon <i>P</i> (sin ajustar/ajustado) ^a		0.002/0.02
Índice/año	1.46	0.50
Relación de tasas ^b		0.34
IC del 95%		(0.19, 0.63)

^a Valores ajustados *P* basados en la jerarquía preespecificada de criterios de valoración.

^b Una relación de tasas <1 favorece a NUCALA.

Inventario breve de fatiga

En el ítem 3 del Inventario breve de fatiga (Brief Fatigue Inventory, BFI) se les pide a los pacientes que registren su peor nivel de abatimiento/cansancio durante las últimas 24 horas (escala: 0 = Sin fatiga a 10 = Lo peor que se pueda imaginar). Al inicio, las puntuaciones medias del ítem 3 del BFI eran similares entre los grupos de tratamiento (4.46 para NUCALA 300 mg y 4.69 para el placebo). En la semana 32, las puntuaciones del ítem 3 del BFI mejoraron con NUCALA en comparación con el placebo (*P* = 0.036). La mediana del cambio desde la puntuación inicial del ítem 3 del BFI en la semana 32 fue de -0.66 en el grupo tratado con NUCALA y de 0.32 en el grupo de placebo.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

NUCALA inyectable

NUCALA (mepolizumab) inyectable es un polvo estéril, sin conservantes, de blanco a blancuzco, liofilizado para reconstitución e inyección por vía subcutánea en un vial de dosis única de vidrio con un precinto removible. El tapón del vial no está hecho con látex de caucho natural.

NUCALA inyectable se suministra como:

viales de dosis únicas de 100 mg en cajas de 1 (NDC 0173-0881-01).

Almacene los viales a menos de 77 °F (25 °C). No los congele. Almacene en la caja original para proteger de la luz.

Inyección de NUCALA

La inyección de NUCALA (mepolizumab) es una solución estéril, sin conservantes, transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido para administración por vía subcutánea. Cada autoinyector precargado de dosis única se ha diseñado para suministrar 100 mg de mepolizumab en 1 ml de solución. Cada jeringa precargada de dosis única suministra 100 mg de mepolizumab en 1 ml de solución o 40 mg de mepolizumab en 0.4 ml de solución. Los autoinyectores y las jeringas no están hechos con látex de caucho natural.

La inyección de NUCALA se suministra como:

- autoinyector precargado de dosis única de 100 mg/ml junto con una aguja calibre 29 de media pulgada en cajas de 1 (NDC 0173-0892-01);
- jeringa de vidrio precargada de dosis única de 100 mg/ml junto con una aguja calibre 29 de media pulgada con protector de aguja en cajas de 1 (NDC 0173-0892-42);
- jeringa de vidrio precargada de dosis única de 40 mg/0.4 ml junto con una aguja calibre 29 de media pulgada con protector de aguja en cajas de 1 (NDC 0173-0904-42).

Antes de la entrega: refrigere los autoinyectores precargados y las jeringas precargadas a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C). Conserve el producto en la caja original para protegerlo de la luz. No lo congele. No lo agite. Evite la exposición al calor.

Después de la entrega: refrigere los autoinyectores precargados y las jeringas precargadas a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C). Conserve el producto en la caja original para protegerlo de la luz hasta el momento del uso. No lo congele. No lo agite. Evite la exposición al calor.

Si fuera necesario, se puede almacenar una caja sin abrir fuera del refrigerador como máximo a 86 °F (30 °C) durante un máximo de 7 días. Descártela si la dejó fuera del refrigerador por más de 7 días.

La inyección de NUCALA se debe administrar dentro de las 8 horas siguientes a haberla sacado de la caja. Deseche si no se administra dentro de 8 horas.

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Aconséjese al paciente que lea la información para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han producido reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, urticaria, erupción) luego de la administración de NUCALA. Indique a los pacientes que deben contactar a sus médicos si se producen dichas reacciones.

No es para síntomas agudos o enfermedad degenerante

Informe a los pacientes que NUCALA no trata los síntomas de asma aguda o exacerbaciones agudas. Informe a los pacientes que busquen orientación médica si su asma permanece sin control o empeora luego de iniciar el tratamiento con NUCALA.

Infecciones oportunistas: herpes zóster

Informe a los pacientes que se produjeron infecciones por herpes zóster en pacientes que recibieron NUCALA y cuando sea apropiado según criterio médico, informe a los pacientes que se debe considerar la vacunación.

Reducción de la dosificación de corticosteroides

Informe a los pacientes que no interrumpan los corticosteroides inhalados o sistémicos salvo que sea bajo la supervisión directa de un médico. Informe a los pacientes que la reducción en la dosis de corticosteroide puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémicos o desenmascarar afecciones que antes estaban suprimidas por el tratamiento sistémico con corticosteroides.

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o tienen licencia para ello.

Fabricado por
GlaxoSmithKline LLC
Philadelphia, PA 19104
Licencia de EE. UU. n.º 1727

Distribuido por



GlaxoSmithKline
Durham, NC 27701

©2023 Grupo de empresas de GSK o su licenciante.

NCL:10PI

**AL FARMACÉUTICO: DESPRENDA AQUÍ Y ENTREGUE AL PACIENTE LA
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Información para el paciente	
NUCALA (mepolizumab) inyectable, para administración por vía subcutánea	NUCALA (mepolizumab) Inyección, para administración por vía subcutánea
<p>¿Qué es NUCALA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • NUCALA es un medicamento de venta con receta: <ul style="list-style-type: none"> ○ para el tratamiento de mantenimiento complementario del asma grave en personas a partir de los 6 años de edad cuyo asma no se puede controlar con sus medicamentos para el asma actuales. NUCALA ayuda a prevenir ataques de asma graves (exacerbaciones). NUCALA no se usa para tratar problemas repentinos para respirar que ocurren con el asma. ○ para el tratamiento complementario de mantenimiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) en adultos cuya enfermedad no se controla con corticosteroides nasales. NUCALA ayuda a reducir los síntomas (p. ej., congestión nasal, secreción nasal, mucosidad en la garganta, pérdida de sensibilidad olfatoria). NUCALA ayuda a reducir el tamaño de los pólipos nasales y el uso de corticosteroides orales. NUCALA ayuda a prevenir la cirugía para la extirpación de pólipos nasales. ○ para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA). NUCALA ayuda a reducir los síntomas y las exacerbaciones y puede permitir a su proveedor de atención médica reducir sus medicamentos corticosteroides orales. ○ para el tratamiento de personas a partir de los 12 años de edad con síndrome hipereosinofílico (HES). NUCALA ayuda a reducir los síntomas y prevenir las reagudizaciones. • Los medicamentos como NUCALA reducen los eosinófilos en sangre. Los eosinófilos son un tipo de glóbulos blancos que pueden contribuir a su enfermedad. <p>Se desconoce si NUCALA es seguro y eficaz en niños con asma grave menores de 6 años de edad. Se desconoce si NUCALA es seguro y eficaz en niños y adolescentes con RSCcPN o GEPA menores de 18 años de edad.</p> <p>Se desconoce si NUCALA es seguro y eficaz en niños con HES menores de 12 años de edad.</p>	
<p>No use NUCALA si es alérgico al mepolizumab o a cualquiera de los ingredientes de NUCALA. Consulte el final de este folleto para obtener una lista completa de los ingredientes de NUCALA.</p>	
<p>Antes de recibir NUCALA, informe a su proveedor de atención médica sobre sus afecciones médicas, incluso si usted:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiene una infección parasitaria (helmintos). • Está usando medicamentos corticosteroides orales o inhalados. No deje de utilizar sus medicamentos corticosteroides, a menos que su proveedor de atención médica se lo indique. Esto puede provocar que reaparezcan otros síntomas que habían sido controlados por el medicamento para el asma. • Está embarazada o está planeando quedar embarazada. Se desconoce si NUCALA puede ser perjudicial para los bebés en gestación. • Está amamantando o está planeando amamantar. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si utilizará NUCALA mientras amamanta. No debe hacer ambas cosas sin antes hablar con su proveedor de atención médica. • Informe a su proveedor de atención médica sobre otros medicamentos que use, incluidos medicamentos de venta con receta o de venta sin receta, vitaminas y suplementos herbarios. • No deje de utilizar sus otros medicamentos, a menos que su proveedor de atención médica se lo indique. 	

¿Cómo recibiré NUCALA?

Su proveedor de atención médica le recetará la dosis que sea correcta para usted según el motivo de su tratamiento.

Cuando el proveedor de atención médica administra la inyección:

- Un proveedor de atención médica le inyectará NUCALA debajo de la piel (por vía subcutánea) cada 4 semanas.

Cuando el paciente o el cuidador del paciente administra la inyección con una jeringa o un autoinyector precargados:

- NUCALA se puede recetar como autoinyector precargado de dosis única para personas a partir de los 12 años de edad o como jeringa precargada de dosis única para personas a partir de los 6 años de edad.
- Use NUCALA cada 4 semanas exactamente según se lo indique su proveedor de atención médica.
- Antes de usar NUCALA, su proveedor de atención médica le mostrará a usted o a su cuidador cómo administrar las inyecciones.
- Lea las Instrucciones de uso que vienen con NUCALA para informarse sobre la forma correcta de administrar las inyecciones en el hogar.
- Debe inyectar NUCALA debajo de la piel (por vía subcutánea) en el muslo o estómago (abdomen). Asimismo, un cuidador puede administrar la inyección en la parte superior del brazo.
- Si omite una dosis, inyéctela tan pronto como sea posible. Luego continúe (reinicie) la inyección en base a su cronograma de dosificación habitual. Si no se da cuenta que ha omitido una dosis hasta que sea el momento de su siguiente dosis programada, entonces inyecte la siguiente dosis programada según lo planificado. Si no está seguro de cuándo inyectar NUCALA, llame a su proveedor de atención médica.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NUCALA?

NUCALA puede causar efectos secundarios graves, como:

- **Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad), incluida anafilaxia.** Pueden ocurrir reacciones alérgicas graves después de recibir su inyección de NUCALA. A veces pueden ocurrir reacciones alérgicas horas o días después de recibir una dosis de NUCALA. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica o solicite atención de urgencia inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes síntomas de una reacción alérgica:
 - hinchazón de la cara, boca y lengua
 - problemas para respirar
 - desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja)
 - erupción
 - urticaria
- **Infecciones por herpes zóster.** Algunas personas que recibieron NUCALA presentaron infecciones por herpes zóster que pueden causar herpes.

Los efectos secundarios más frecuentes de NUCALA incluyen: dolor de cabeza, reacciones en la zona de inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, picazón o sensación de ardor en la zona inyectada), dolor de espalda y cansancio (fatiga). Se ha informado dolor de boca/garganta y dolor articular con RSCcPN.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NUCALA.

Comuníquese con su médico para que le dé consejos con respecto a los efectos secundarios.

Puede informar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar NUCALA?

- Almacene los autoinyectores precargados y las jeringas precargadas en un refrigerador entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C).

- Mantenga los autoinyectores precargados y las jeringas precargadas en la caja original hasta el momento del uso para protegerlos de la luz.
- No los congele. No los agite. Manténgalos alejados del calor.
- Si fuera necesario, se puede almacenar una caja sin abrir fuera del refrigerador como máximo a 86 °F (30 °C) durante un máximo de 7 días.
- Tire los autoinyectores precargados y las jeringas precargadas de manera segura si dejó la caja sin abrir fuera del refrigerador por más de 7 días.
- Los autoinyectores precargados y las jeringas precargadas se deben usar dentro de las 8 horas siguientes a haberlos sacado de la caja. Térelos de manera segura si no los usa dentro de 8 horas.
- Deseche de manera segura los medicamentos que estén vencidos o que no se necesiten más.

Mantenga NUCALA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de NUCALA.

A veces, se recetan medicamentos para propósitos diferentes de aquellos enumerados en el folleto de Información para el paciente. No le dé NUCALA a otras personas, incluso si ellas tienen los mismos síntomas que usted tiene. Esto podría causarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica información sobre NUCALA que está escrita por profesionales de atención médica.

¿Qué ingredientes tiene NUCALA?

Ingrediente activo: mepolizumab.

Ingredientes activos (viales): polisorbato 80, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y sacarosa.

Ingredientes inactivos (autoinyectores precargados y jeringas precargadas): ácido cítrico monohidrato, edetato dihidrato disódico, polisorbato 80, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y sacarosa.



Para obtener más información sobre NUCALA, llame al 1-888-825-5249 o visite nuestro sitio web en www.NUCALA.com. Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o tienen licencia para ello.

Fabricado por:

GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19104, Licencia de EE. UU. n.º 1727

Distribuido por:

GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701

©2023 Grupo de empresas de GSK o su licenciante.

NCL:9PIL

Esta Información para el paciente cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: Marzo de 2023

Instrucciones de uso

Inyección de NUCALA (mepolizumab)

para administración por vía subcutánea

100 mg/ml

Autoinyector precargado

Información importante

NUCALA es un medicamento de venta con receta que se inyecta debajo de la piel (por vía subcutánea) con un autoinyector precargado de dosis única. Usted y su cuidador deben ser capacitados en cómo preparar y colocar una inyección antes de intentar hacerlo ustedes mismos.

Las siguientes instrucciones proporcionan la información que usted necesita para usar correctamente el autoinyector precargado con protector amarillo de la aguja.

Antes de empezar con su inyección, es importante que lea y entienda estas instrucciones y luego las siga para que complete cada paso exitosamente.

Información de almacenamiento

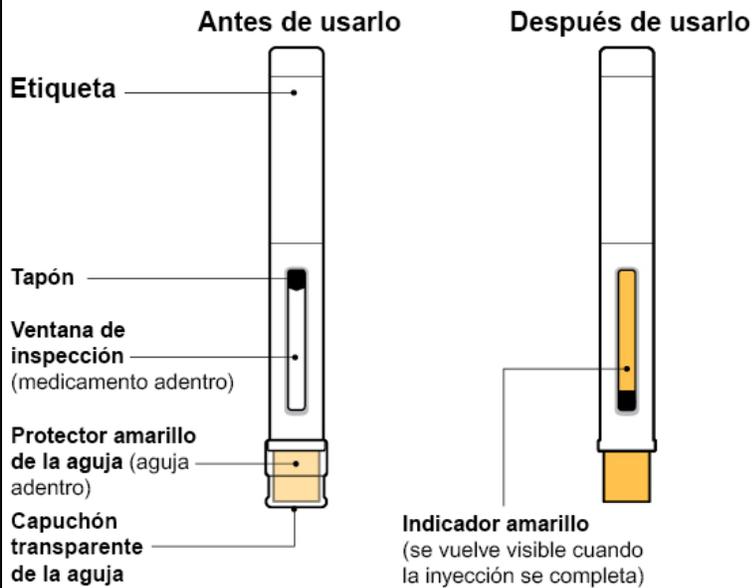
- Almacene en el refrigerador a entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C).
- Conserve en la caja original para protegerlo de la luz hasta el momento del uso.
- **No lo congele. No lo agite.** Manténgalo alejado del calor.
- Si fuera necesario, se puede almacenar una caja sin abrir fuera del refrigerador como máximo a 86 °F (30 °C) durante un máximo de 7 días.
- Tire el autoinyector precargado de manera segura si lo dejó afuera del refrigerador en la caja sin abrir por más de 7 días.
- El autoinyector precargado se debe usar dentro de las 8 horas siguientes a haberlo sacado de la caja. Tírelo de manera segura si no lo usa dentro de 8 horas.
- Deseche de manera segura los medicamentos que estén vencidos o que no se necesiten más.

Mantenga NUCALA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Advertencias

- **No** use el autoinyector precargado más de 1 vez. Tire el autoinyector en un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes después de su inyección.
- **No** comparta el autoinyector precargado con otras personas. Usted puede contagiar una infección grave a otras personas o contraer una infección grave de ellas.
- **No** use el autoinyector precargado si se ha dejado caer o parece dañado.

Conozca su autoinyector precargado



Suministros de la caja

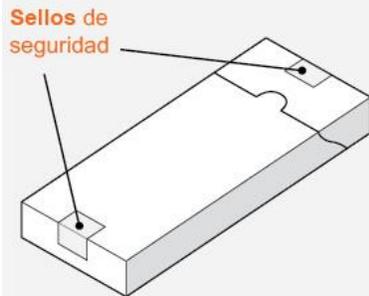
1 autoinyector precargado

Suministros que no están en la caja

- Hisopo con alcohol
- Gasa o bolita de algodón
- Venda adhesiva
- Contenedor para desecho de objetos punzocortantes (Consulte el paso 8 "Tire su autoinyector usado" al final de estas Instrucciones de uso para obtener instrucciones sobre cómo desecharlo de manera correcta).

Prepare

1. Saque el autoinyector precargado



Asegúrese de que los sellos de seguridad no estén rotos



- Saque la caja del refrigerador y asegúrese de que los sellos de seguridad no estén rotos.
- Saque la bandeja de la caja.
- Desprenda la cubierta de plástico de la punta de la bandeja.

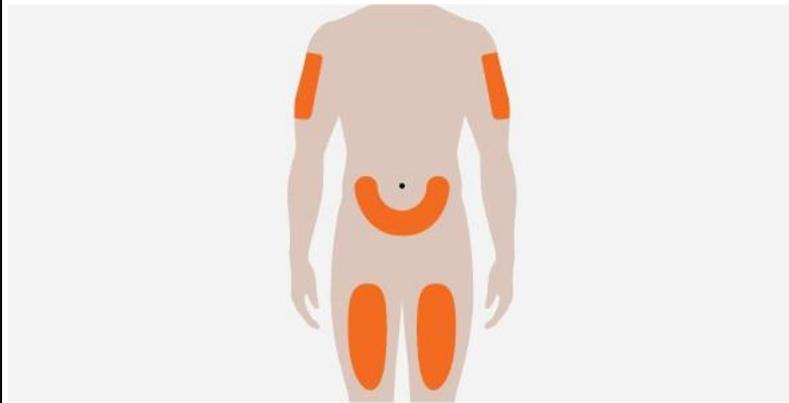
- Sosteniendo la mitad del autoinyector precargado (cerca de la ventana de inspección), saque con cuidado el autoinyector precargado de la bandeja.
- Coloque el autoinyector precargado en una superficie limpia y plana a temperatura ambiente lejos de luz solar directa y fuera del alcance de los niños.
 - **No** use el autoinyector precargado si el sello de seguridad de la caja está roto. Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
 - **No** retire el capuchón transparente protector de la aguja en este paso.

2. Inspecciónelo y espere 30 minutos antes de usarlo



- Verifique que la fecha de vencimiento de la etiqueta del autoinyector precargado no haya pasado.
- Mire en la ventana de inspección del medicamento. Debe ser transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido y no ser turbia ni tener partículas.
- Es normal ver una o más burbujas de aire.
- Espere 30 minutos (y no más de 8 horas) antes de usarlo.
 - **No** lo use si la fecha de vencimiento ha pasado.
 - **No** caliente su autoinyector precargado en un horno microondas, agua caliente o luz solar directa.
 - **No** lo use si el medicamento está turbio o decolorado, o tiene partículas. Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
 - **No** use el autoinyector precargado si se lo dejó fuera de la caja por más de 8 horas.

3. Elija su zona de inyección



- Puede inyectarse en el muslo o abdomen.
- **Si usted administra la inyección a otra persona como cuidador o proveedor de atención médica, también puede inyectarla en la parte superior del brazo.**
- Si necesita más de 1 inyección para completar su dosis, deje al menos 2 pulgadas entre cada zona de inyección.
 - **No** se inyecte donde la piel esté amoratada, sensible, enrojecida o endurecida.
 - **No** se inyecte dentro de 2 pulgadas de su ombligo.

4. Limpie su zona de inyección



- Lávese las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección pasando un hisopo con alcohol y dejando que la piel se seque al aire.
 - **No** toque la zona limpia de la inyección nuevamente hasta que haya terminado con la inyección.

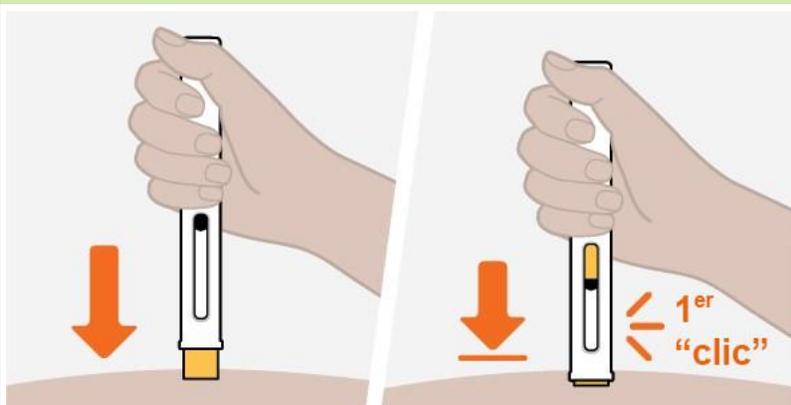
Inyecte

5. Saque el capuchón transparente protector de la aguja



- Saque el capuchón transparente de la aguja del autoinyector precargado jalando en línea recta, separándolo del protector amarillo de la aguja (como se muestra). Puede ser necesario algo de fuerza para sacar el capuchón transparente protector de la aguja.
- Puede ver una gota del medicamento al final de la aguja. Esto es normal.
- Asegúrese de inyectarse dentro de los 5 minutos siguientes a sacar el capuchón transparente protector de la aguja.
 - **No** presione el protector amarillo de la aguja con los dedos. Esto podría activar el autoinyector precargado demasiado rápido y provocar una lesión con aguja.
 - **No** ponga el capuchón transparente protector de la aguja nuevamente en el autoinyector precargado. Esto podría iniciar accidentalmente la inyección.

6. Empiece su inyección



- Sostenga el autoinyector precargado con la ventana de inspección mirando hacia usted.
- Coloque el autoinyector precargado directamente en la zona de inyección con el protector amarillo de la aguja fijo sobre la superficie de la piel, como se muestra.
- Para comenzar la inyección, empuje el autoinyector completamente hacia abajo y mantenga el autoinyector hacia abajo contra su piel. Esto hará que el protector amarillo de la aguja se deslice dentro del autoinyector.
- Debe escuchar el 1er clic para avisarle que ha comenzado la inyección.

- El indicador amarillo se moverá hacia abajo a través de la ventana de inspección mientras recibe su dosis.
 - **No** levante el autoinyector en este paso, ya que puede derivar en una inyección incompleta.
 - **No** use el autoinyector si el protector amarillo de la aguja no se desliza dentro del autoinyector. Téilo en un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes.
 - **No** trate de usar el autoinyector dado vuelta hacia abajo con el protector amarillo de la aguja mirando hacia arriba contra su dedo pulgar.

7. Complete su inyección



- Le puede llevar hasta 15 segundos completar la inyección.
- Continúe sosteniendo el autoinyector hacia abajo hasta que escuche el 2do clic, el tapón se haya dejado de mover y la ventana de inspección esté llena con el indicador amarillo.
- Luego de escuchar el 2do clic, continúe sosteniendo y cuente hasta 5 antes de levantar el autoinyector de su piel.
- Si no escucha el 2do clic:
 - verifique que la ventana de inspección esté llena con el indicador amarillo, o
 - sostenga el autoinyector hacia abajo por 15 segundos para asegurarse de que se complete la inyección.
- Puede haber una pequeña gota de sangre en la zona de la inyección. Esto es normal. Presione con gasa o bolita de algodón en la zona y aplique una venda adhesiva si lo necesita.
 - **No** levante el autoinyector hasta haber escuchado el 2do clic, hasta que la ventana de inspección se haya llenado con el indicador amarillo y usted haya contado hasta 5.
 - **No** frote la zona de inyección.
 - **No** ponga el capuchón transparente protector de la aguja nuevamente en el autoinyector.

Deseche

8. Tire el autoinyector usado



Ponga su autoinyector usado y el capuchón transparente protector de la aguja en un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes inmediatamente después de usarlos.

Si no tiene un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes, puede usar un contenedor doméstico que sea o esté:

- de plástico resistente;
- posible cerrarlo bien ajustado, con una tapa a prueba de perforaciones, sin que puedan salir los objetos punzocortantes;
- vertical y estable durante el uso;
- resistente a fugas y
- correctamente etiquetado para advertir sobre los desechos peligrosos adentro del contenedor.

Cuando el contenedor para el desecho de objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad para su correcta eliminación. Puede haber leyes locales o estatales sobre cómo debe tirar los autoinyectores usados.

Para obtener más información sobre el desecho de objetos punzocortantes y para información específica sobre el desecho de objetos punzocortantes en el estado donde usted vive, visite el sitio web de la FDA en:

www.fda.gov/safesharpsdisposal.

- **No** tire su contenedor para el desecho de objetos punzocortantes usado en su basura doméstica, a menos que las pautas de su comunidad lo permitan.
- **No** recicle su contenedor usado para el desecho de objetos punzocortantes.

Mantenga su contenedor para el desecho de objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.

Preguntas frecuentes

1. ¿Qué sucede si el medicamento se ve turbio, la fecha de vencimiento ha pasado o el autoinyector precargado parece dañado?

Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.

2. ¿Puedo cambiar (rotar) la zona de inyección para el autoinyector precargado?

Puede cambiar (rotar) la zona (muslo, abdomen o parte superior del brazo) o mover el autoinyector mientras no haya empezado a presionar hacia abajo. Cuando se presione el protector amarillo de la aguja, su inyección empezará inmediatamente.

3. ¿Por qué necesito inyectarme dentro de los 5 minutos de sacar el capuchón transparente protector de la aguja?

Esto evita que el medicamento se seque en la aguja. Esto podría afectar la cantidad de medicamento que recibe.

4. ¿Qué sucede si saco el autoinyector antes del 2do clic, de que el tapón se haya dejado de mover o la ventana de inspección no esté llena con el indicador amarillo?

Si esto sucede, usted puede no haber recibido su dosis completa. Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.

5. ¿A quién debo contactar si necesito ayuda con mi inyección? Su proveedor de atención médica podrá ayudarle con cualquier otra pregunta que pueda tener.



Para obtener más información sobre NUCALA, llame al 1-888-825-5249 o visite nuestro sitio web en www.NUCALA.com.

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o tienen licencia para ello. Fabricado por:

GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19104, Licencia de EE. UU. n.º 1727

Distribuido por:

GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701

©2023 Grupo de empresas de GSK o su licenciante. NCL:4IFU-A

Estas Instrucciones de uso cuentan con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: Marzo de 2023

Instrucciones de uso

Inyección de NUCALA (mepolizumab)

para administración por vía subcutánea

100 mg/ml

Jeringa precargada

Información importante

NUCALA es un medicamento de venta con receta que se inyecta debajo de la piel (por vía subcutánea) con una jeringa precargada de dosis única. Usted y su cuidador deben ser capacitados en cómo preparar y colocar una inyección antes de intentar hacerlo ustedes mismos.

Las siguientes instrucciones proporcionan la información que usted necesita para usar correctamente la jeringa precargada con protector amarillo de la aguja.

Antes de empezar con su inyección, es importante que lea y entienda estas instrucciones y luego las siga para que complete cada paso exitosamente.

Información de almacenamiento

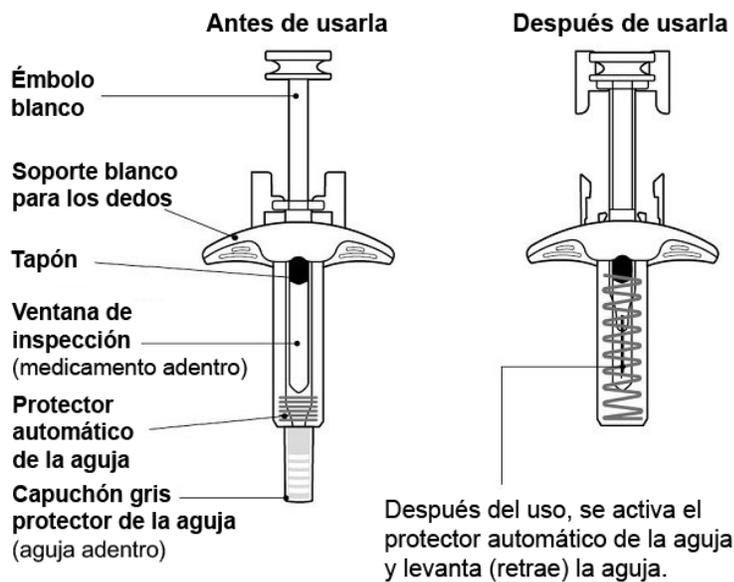
- Almacene en el refrigerador a entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C).
- Conserve en la caja original para protegerla de la luz hasta el momento del uso.
- **No lo congele. No la agite.** Manténgala alejada del calor.
- Si fuera necesario, se puede almacenar una caja sin abrir fuera del refrigerador como máximo a 86 °F (30 °C) durante un máximo de 7 días.
- Tire la jeringa precargada de manera segura si la dejó afuera del refrigerador en la caja sin abrir por más de 7 días.
- La jeringa precargada se debe usar dentro de las 8 horas siguientes a haberla sacado de la caja. Tírela de manera segura si no lo usa dentro de 8 horas.
- Deseche de manera segura los medicamentos que estén vencidos o que no se necesiten más.

Mantenga NUCALA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Advertencias

- **No** use la jeringa precargada más de 1 vez. Tire la jeringa en un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes después de su inyección.
- **No** comparta la jeringa precargada con otras personas. Usted puede contagiar una infección grave a otras personas o contraer una infección grave de ellas.
- **No** use la jeringa precargada si se ha dejado caer o parece dañada.

Conozca su jeringa precargada



Suministros de la caja

1 jeringa precargada

Suministros que no están en la caja

- Hisopo con alcohol
- Gasa o bolita de algodón
- Venda adhesiva
- Contenedor para desecho de objetos punzocortantes (Consulte el paso 8 "Tire su jeringa usada" al final de estas Instrucciones de uso para obtener instrucciones sobre cómo desecharla de manera correcta).

Prepare

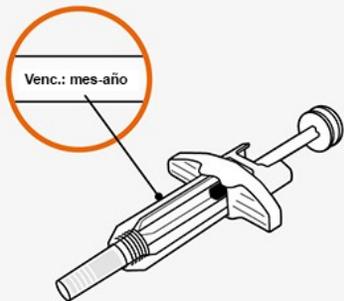
1. Saque la jeringa precargada



- Saque la caja del refrigerador y asegúrese de que los sellos de seguridad no estén rotos.
- Saque la bandeja de la caja.
- Desprenda la cubierta de plástico de la punta de la bandeja.

- Sosteniendo la mitad de la jeringa precargada (cerca de la ventana de inspección), saque con cuidado la jeringa precargada de la bandeja.
- Coloque la jeringa precargada en una superficie limpia y plana a temperatura ambiente lejos de luz solar directa y fuera del alcance de los niños.
 - **No** use la jeringa precargada si el sello de seguridad de la caja está roto. Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
 - **No** retire el capuchón gris protector de la aguja en este paso.

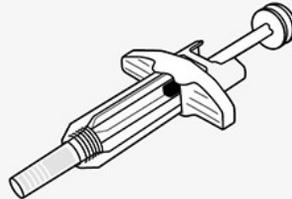
2. Inspecciónela y espere 30 minutos antes de usarla



Verifique la fecha de vencimiento y el medicamento

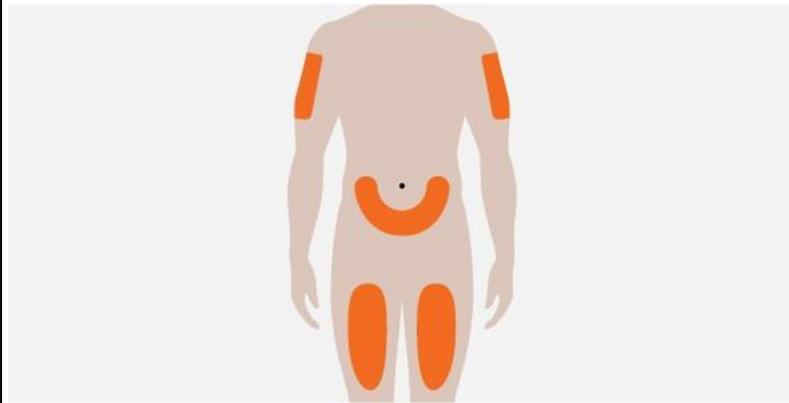


Espere 30 minutos



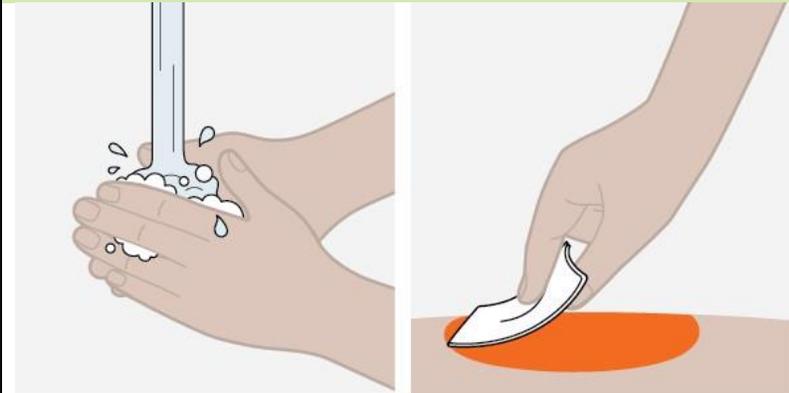
- Verifique que la fecha de vencimiento de la etiqueta de la jeringa precargada no haya pasado.
- Mire en la ventana de inspección del medicamento. Debe ser transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido y no ser turbia ni tener partículas.
- Es normal ver una o más burbujas de aire.
- Espere 30 minutos (y no más de 8 horas) antes de usarla.
 - **No** la use si la fecha de vencimiento ha pasado.
 - **No** caliente su jeringa precargada en un horno microondas, agua caliente o luz solar directa.
 - **No** la use si el medicamento está turbio o decolorado, o tiene partículas. Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
 - **No** use la jeringa precargada si se la dejó fuera de la caja por más de 8 horas.

3. Elija su zona de inyección



- Puede inyectarse en el muslo o abdomen.
- **Si usted administra la inyección a otra persona como cuidador o proveedor de atención médica, también puede inyectarla en la parte superior del brazo.**
- Si necesita más de 1 inyección para completar su dosis, deje al menos 2 pulgadas entre cada zona de inyección.
 - **No** se inyecte donde la piel esté amoratada, sensible, enrojecida o endurecida.
 - **No** se inyecte dentro de 2 pulgadas de su ombligo.

4. Limpie su zona de inyección



- Lávese las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección pasando un hisopo con alcohol y dejando que la piel se seque al aire.
 - **No** toque la zona limpia de la inyección nuevamente hasta que haya terminado con la inyección.

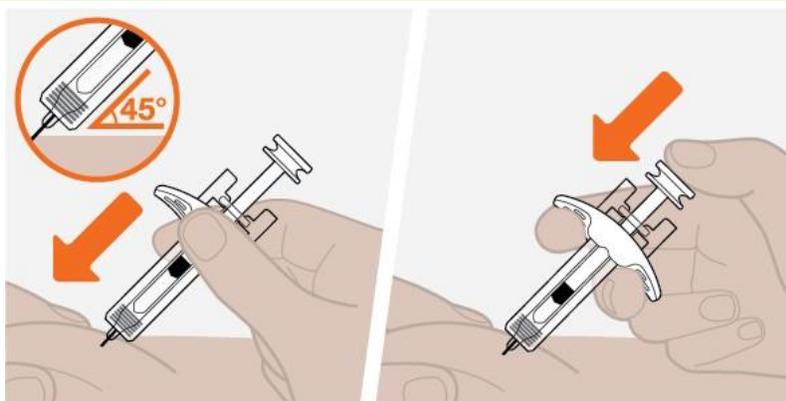
Inyecte

5. Saque el capuchón gris protector de la aguja



- Saque el capuchón gris protector de la aguja de la jeringa precargada tirando de inmediato, lejos de la aguja (como se muestra). Puede ser necesario algo de fuerza para sacar el capuchón gris protector de la aguja.
- Puede ver una gota del medicamento al final de la aguja. Esto es normal.
- Asegúrese de inyectarse dentro de los 5 minutos siguientes a sacar el capuchón gris protector de la aguja.
 - **No** deje que la aguja toque ninguna superficie.
 - **No** toque la aguja.
 - **No** toque el émbolo blanco en este paso. Esto podría empujar accidentalmente el medicamento hacia afuera y usted no recibirá su dosis completa.
 - **No** intente sacar ninguna burbuja de aire de la jeringa precargada.
 - **No** ponga el capuchón gris protector de la aguja nuevamente en la jeringa precargada. Esto podría causar una lesión con aguja.

6. Empiece su inyección



- Use su mano libre para apretar la piel de alrededor de la zona de la inyección. Mantenga apretando la piel durante su inyección.
- Inserte toda la aguja en la piel apretada en un ángulo de 45°, según se muestra.

- Mueva el dedo pulgar al émbolo blanco y use los otros dedos para sujetar el soporte blanco para los dedos.
- Empuje suavemente hacia abajo el émbolo blanco para inyectar la dosis completa.

7. Complete su inyección



- Asegúrese de empujar el émbolo blanco completamente hacia abajo hasta que el tapón llegue al fondo de su jeringa y se inyecte todo el medicamento.
- Levante lentamente su dedo pulgar. Esto permitirá que el émbolo blanco suba y que la aguja se retraiga (levante) automáticamente en el cuerpo de la jeringa.
- Luego de completar la inyección, suelte la piel apretada.
- Puede haber una pequeña gota de sangre en la zona de la inyección. Esto es normal. Presione con gasa o bolita de algodón en la zona y aplique una venda adhesiva si lo necesita.
 - **No** frote la zona de inyección.
 - **No** ponga el capuchón gris protector de la aguja nuevamente en la jeringa.

Deseche

8. Tire la jeringa usada



Ponga su jeringa usada y el capuchón gris protector de la aguja en un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes inmediatamente después de usarlos.

Si no tiene un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes, puede usar un contenedor doméstico que sea o esté:

- de plástico resistente;

- posible cerrarlo bien ajustado, con una tapa a prueba de perforaciones, sin que puedan salir los objetos punzocortantes;
- vertical y estable durante el uso;
- resistente a fugas y
- correctamente etiquetado para advertir sobre los desechos peligrosos adentro del contenedor.

Cuando el contenedor para el desecho de objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad para su correcta eliminación. Puede haber leyes locales o estatales sobre cómo debe tirar las jeringas usadas.

Para obtener más información sobre el desecho de objetos punzocortantes y para información específica sobre el desecho de objetos punzocortantes en el estado donde usted vive, visite el sitio web de la FDA en:

www.fda.gov/safesharpsdisposal.

- **No** tire su contenedor para el desecho de objetos punzocortantes usado en su basura doméstica, a menos que las pautas de su comunidad lo permitan.
- **No** recicle su contenedor usado para el desecho de objetos punzocortantes.

Mantenga su contenedor para el desecho de objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.

Preguntas frecuentes

- 1. ¿Qué sucede si el medicamento se ve turbio, la fecha de vencimiento ha pasado o la jeringa precargada parece dañada?** Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
- 2. ¿Puedo cambiar (rotar) la zona de inyección para la jeringa precargada?**
Puede cambiar (rotar) la zona (muslo, abdomen o parte superior del brazo) mientras no haya empezado a inyectar el medicamento.
- 3. ¿Por qué necesito inyectarme dentro de los 5 minutos de sacar el capuchón gris protector de la aguja?**
Esto evita que el medicamento se seque en la aguja. Esto podría afectar la cantidad de medicamento que recibe.
- 4. ¿Qué sucede si la aguja no se retrae (levanta) en el protector de la aguja?**
Ponga la jeringa y el capuchón protector de la aguja de manera inmediata y cuidadosa en el contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes y contáctese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
- 5. ¿A quién debo contactar si necesito ayuda con mi inyección?** Su proveedor de atención médica podrá ayudarle con cualquier otra pregunta que pueda tener.



Para obtener más información sobre NUCALA, llame al 1-888-825-5249 o visite nuestro sitio web en www.NUCALA.com.

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o tienen licencia para ello. Fabricado por:

GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19104, Licencia de EE. UU. n.º 1727

Distribuido por:

GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701

©2023 Grupo de empresas de GSK o su

licenciante. NCL:4IFU-S

Estas Instrucciones de uso cuentan con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: Marzo de 2023

Instrucciones de uso

Inyección de NUCALA (mepolizumab)

para administración por vía subcutánea

40 mg/0.4 ml

Jeringa precargada

Información importante

NUCALA es un medicamento de venta con receta que se inyecta debajo de la piel (por vía subcutánea) con una jeringa precargada de dosis única. Usted y su cuidador deben ser capacitados en cómo preparar y colocar una inyección antes de intentar hacerlo ustedes mismos.

Las siguientes instrucciones proporcionan la información que usted necesita para usar correctamente la jeringa precargada con protector amarillo de la aguja.

Antes de empezar con la inyección, es importante que lea y entienda estas instrucciones y luego las siga para que complete cada paso exitosamente.

Información de almacenamiento

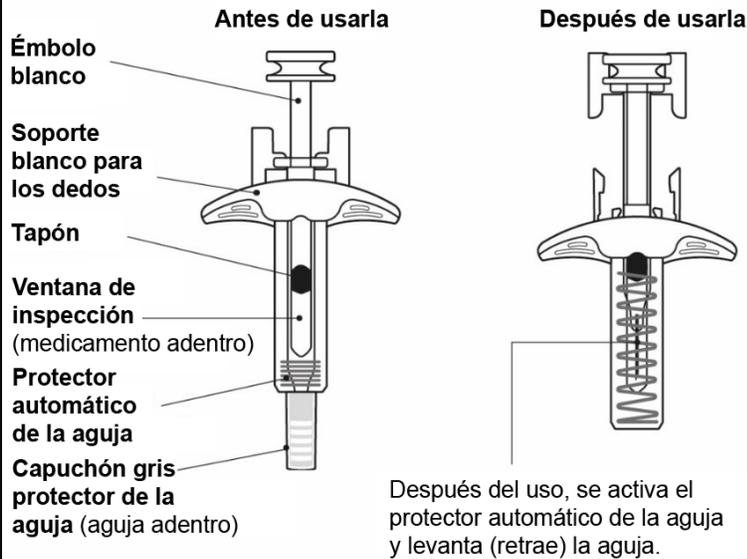
- Almacene en el refrigerador a entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C).
- Conserve en la caja original para protegerla de la luz hasta el momento del uso.
- **No la congele. No la agite.** Manténgala alejada del calor.
- Si fuera necesario, se puede almacenar una caja sin abrir fuera del refrigerador como máximo a 86 °F (30 °C) durante un máximo de 7 días.
- Tire la jeringa precargada de manera segura si la dejó afuera del refrigerador en la caja sin abrir por más de 7 días.
- La jeringa precargada se debe usar dentro de las 8 horas siguientes a haberla sacado de la caja. Tírela de manera segura si no lo usa dentro de 8 horas.
- Deseche de manera segura los medicamentos que estén vencidos o que no se necesiten más.

Mantenga NUCALA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Advertencias

- **No** use la jeringa precargada más de 1 vez. Tire la jeringa en un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes después de la inyección.
- **No** comparta la jeringa precargada con otras personas. Usted puede contagiar una infección grave a otras personas o contraer una infección grave de ellas.
- **No** use la jeringa precargada si se ha dejado caer o parece dañada.

Conozca la jeringa precargada



Suministros de la caja

1 jeringa precargada

Suministros que no están en la caja

- Hisopo con alcohol
- Gasa o bolita de algodón
- Venda adhesiva
- Contenedor para desecho de objetos punzocortantes (Consulte el paso 8 "Tire la jeringa usada" al final de estas Instrucciones de uso para obtener instrucciones sobre cómo desecharla de manera correcta).

Prepare

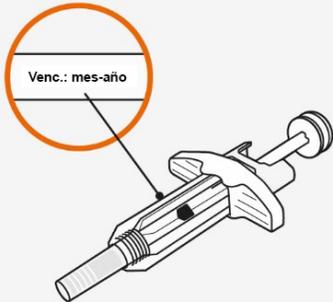
1. Saque la jeringa precargada



- Saque la caja del refrigerador y asegúrese de que los sellos de seguridad no estén rotos.
- Saque la bandeja de la caja.
- Desprenda la cubierta de plástico de la punta de la bandeja.
- Sosteniendo la mitad de la jeringa precargada (cerca de la ventana de inspección), saque con cuidado la jeringa precargada de la bandeja.

- Coloque la jeringa precargada en una superficie limpia y plana a temperatura ambiente lejos de luz solar directa y fuera del alcance de los niños.
 - **No** use la jeringa precargada si el sello de seguridad de la caja está roto. Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
 - **No** retire el capuchón gris protector de la aguja en este paso.

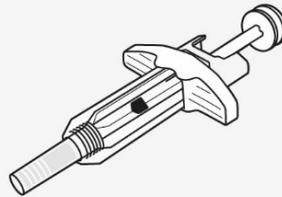
2. Inspecciónela y espere 30 minutos antes de usarla



Verifique la **fecha de vencimiento** y el **medicamento**

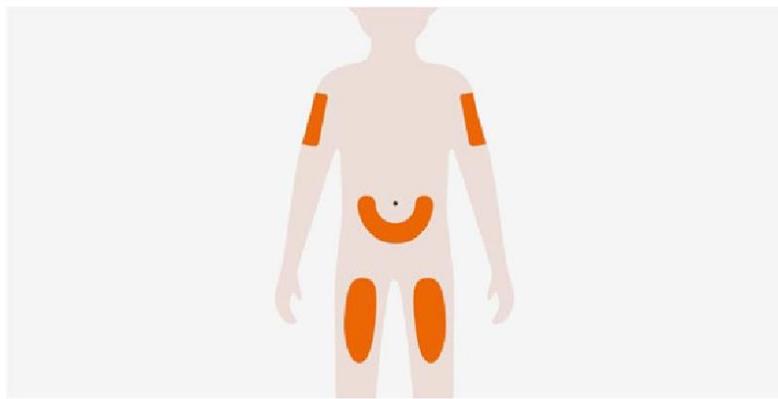


Espera 30 minutos



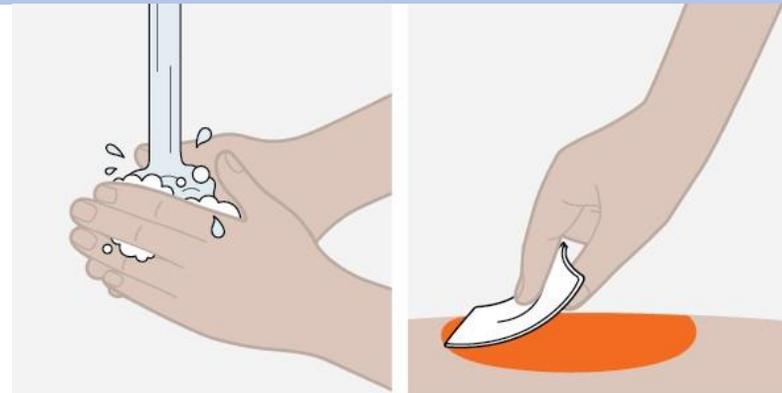
- Verifique que la fecha de vencimiento de la etiqueta de la jeringa precargada no haya pasado.
- Mire en la ventana de inspección del medicamento. Debe ser transparente a opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido y no ser turbia ni tener partículas.
- Es normal ver una o más burbujas de aire.
- Espere 30 minutos (y no más de 8 horas) antes de usarla.
 - **No** la use si la fecha de vencimiento ha pasado.
 - **No** caliente la jeringa precargada en un horno microondas, agua caliente o luz solar directa.
 - **No** la use si el medicamento está turbio o decolorado, o tiene partículas. Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
 - **No** use la jeringa precargada si se la dejó fuera de la caja por más de 8 horas.

3. Elija la zona de inyección



- Puede inyectarse en el muslo, abdomen o parte superior del brazo.
 - **No** se inyecte donde la piel esté amoratada, sensible, enrojecida o endurecida.
 - **No** aplique la inyección, a menos de 2 pulgadas del ombligo.

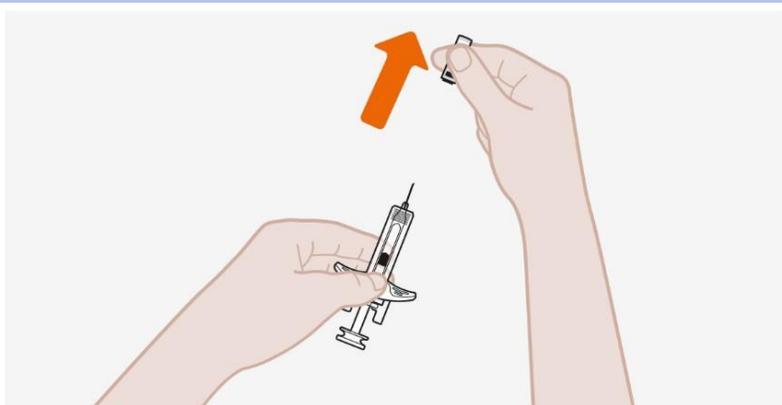
4. Limpie la zona de inyección



- Lávese las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección pasando sobre la piel una toallita con alcohol y espere a que la piel se seque.
 - **No** toque la zona limpia de la inyección nuevamente hasta que haya terminado con la inyección.

Inyecte

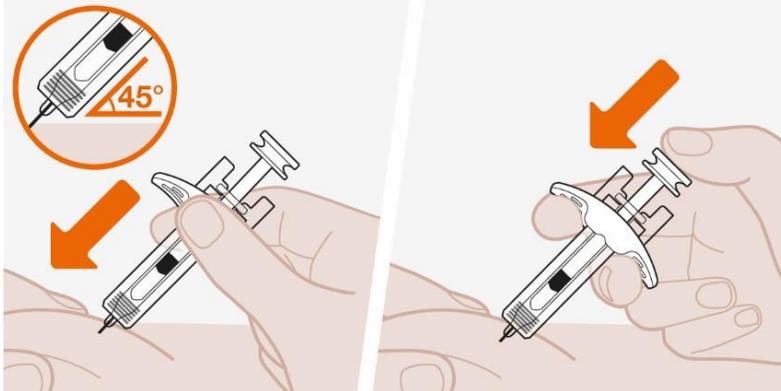
5. Saque el capuchón gris protector de la aguja



- Saque el capuchón gris protector de la aguja de la jeringa precargada tirando de inmediato, lejos de la aguja (como se muestra). Puede ser necesario algo de fuerza para sacar el capuchón gris protector de la aguja.
- Puede ver una gota del medicamento al final de la aguja. Esto es normal.
- Asegúrese de inyectarse dentro de los 5 minutos siguientes a sacar el capuchón gris protector de la aguja.
 - **No** deje que la aguja toque ninguna superficie.
 - **No** toque la aguja.
 - **No** toque el émbolo blanco en este paso. Esto podría empujar accidentalmente el medicamento hacia afuera y usted no recibirá la dosis completa.

- **No** intente sacar ninguna burbuja de aire de la jeringa precargada.
- **No** ponga el capuchón gris protector de la aguja nuevamente en la jeringa precargada. Esto podría causar una lesión con aguja.

6. Comience con la inyección



- Use su mano libre para apretar la piel de alrededor de la zona de la inyección. Mantenga apretando la piel durante la inyección.
- Inserte toda la aguja en la piel apretada en un ángulo de 45°, según se muestra.
- Mueva el dedo pulgar al émbolo blanco y use los otros dedos para sujetar el soporte blanco para los dedos.
- Empuje suavemente hacia abajo el émbolo blanco para inyectar la dosis completa.

7. Termine la inyección



- Asegúrese de empujar el émbolo blanco completamente hacia abajo hasta que el tapón llegue al fondo de la jeringa y se inyecte todo el medicamento.
- Levante lentamente su dedo pulgar. Esto permitirá que el émbolo blanco suba y que la aguja se retraiga (levante) automáticamente en el cuerpo de la jeringa.
- Luego de completar la inyección, suelte la piel apretada.
- Puede haber una pequeña gota de sangre en la zona de la inyección. Esto es normal. Presione con gasa o bolita de algodón en la zona y aplique una venda adhesiva si lo necesita.
 - **No** frote la zona de inyección.
 - **No** ponga el capuchón gris protector de la aguja nuevamente en la jeringa.

Deseche

8. Tire la jeringa usada



Ponga la jeringa usada y el capuchón gris protector de la aguja en un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes inmediatamente después de usarlos.

Si no tiene un contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes, puede usar un contenedor doméstico que sea o esté:

- de plástico resistente;
- posible cerrarlo bien ajustado, con una tapa a prueba de perforaciones, sin que puedan salir los objetos punzocortantes;
- vertical y estable durante el uso;
- resistente a fugas y
- correctamente etiquetado para advertir sobre los desechos peligrosos adentro del contenedor.

Cuando el contenedor para el desecho de objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad para su correcta eliminación. Puede haber leyes locales o estatales sobre cómo debe tirar las jeringas usadas.

Para obtener más información sobre el desecho de objetos punzocortantes y para información específica sobre el desecho de objetos punzocortantes en el estado donde usted vive, visite el sitio web de la FDA en:

www.fda.gov/safesharpsdisposal.

- **No** tire el contenedor para el desecho de objetos punzocortantes usado en su basura doméstica, a menos que las pautas de su comunidad lo permitan.
- **No** recicle el contenedor usado para el desecho de objetos punzocortantes.

Mantenga el contenedor para el desecho de objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.

Preguntas frecuentes

- 1. ¿Qué sucede si el medicamento se ve turbio, la fecha de vencimiento ha pasado o la jeringa precargada parece dañada?** Comuníquese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
- 2. ¿Puedo cambiar (rotar) la zona de inyección para la jeringa precargada?**
Puede cambiar (rotar) la zona (muslo, abdomen o parte superior del brazo) mientras no haya empezado a inyectar el medicamento.
- 3. ¿Por qué necesito inyectarme dentro de los 5 minutos de sacar el capuchón gris protector de la aguja?**
Esto evita que el medicamento se seque en la aguja. Esto podría afectar la cantidad de medicamento que recibe.
- 4. ¿Qué sucede si la aguja no se retrae (levanta) en el protector de la aguja?**
Ponga la jeringa y el capuchón protector de la aguja de manera inmediata y cuidadosa en el contenedor autorizado por la FDA para el desecho de objetos punzocortantes y contáctese con GSK para obtener más información al 1-888-825-5249.
- 5. ¿A quién debo contactar si necesito ayuda con la inyección?**
El proveedor de atención médica podrá ayudarle con cualquier otra pregunta que pueda tener.



Para obtener más información sobre NUCALA, llame al 1-888-825-5249 o visite nuestro sitio web en www.NUCALA.com.

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o tienen licencia para ello. Fabricado por:

GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19104, Licencia de EE. UU. n.º 1727

Distribuido por:

GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701

©2023 Grupo de empresas de GSK o su

licenciante. NCL:2IFU-S40

Estas Instrucciones de uso cuentan con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: Marzo de 2023