

Teléfono: 1-844-468-2252 Fax: 1-844-237-3172

Horario de atención: Lunes a viernes de 8 a. m. a 8 p. m. hora del este de EE. UU.

IMPORTANTE: Este Formulario de solicitud de servicios no se podrá procesar por completo sin la fecha y la firma del paciente y del proveedor.

Gateway to NUCALA ofrece los siguientes servicios a pacientes y proveedores de servicios de salud (HCP) según se describe a continuación.

- **Averiguación de beneficios e investigación de autorización previa (PA):** Gateway to NUCALA averigua los beneficios médicos y de medicamentos con receta del paciente, así como las reglas de cobertura de su plan de seguro, incluidos los criterios de predeterminación o PA. **NOTA IMPORTANTE:** Gateway to NUCALA no puede enviar solicitudes de PA al Pagador.
- **Farmacias especializadas (SP) seleccionadas:** Gateway to NUCALA enviará la derivación de la receta médica a una farmacia especializada que pertenezca a la red del paciente. La selección de la farmacia especializada varía en función de los requisitos de terceros pagadores y de la parte de los costos que le corresponde al paciente. Cuando sea posible, se considerarán las preferencias del paciente y del proveedor. Si el paciente ha solicitado asistencia para el copago y se le otorga dicha asistencia, Gateway to NUCALA también enviará la información de copago del paciente a la SP.
- **Programa de copago:** Si lo solicita un paciente que cuenta con seguro privado, Gateway to NUCALA investigará si el paciente es elegible para el Programa de copago de NUCALA.
- **Programa de asistencia al paciente (PAP) para pacientes sin seguro:** Los pacientes que no tienen seguro podrían ser elegibles para recibir NUCALA sin cargo. Si lo solicita un paciente que no tiene seguro, Gateway to NUCALA investigará si el paciente es elegible para el PAP. Los pacientes deberán completar la sección Solamente para solicitantes del PAP, que se encuentra en la página 2.
- **Asistencia en el seguimiento de la autorización previa:** Gateway to NUCALA realiza el seguimiento de las PA presentadas y, si corresponde, investiga los motivos por los cuales se denegó la autorización previa.
- **Asistencia en el seguimiento de reclamos y apelaciones:** Gateway to NUCALA proporciona los detalles sobre los próximos pasos a seguir para entablar una apelación y realiza el seguimiento de la apelación una vez que el proveedor la ha presentado.

EL PROVEEDOR O EL PACIENTE DEBEN COMPLETAR LAS SIGUIENTES SECCIONES:

SERVICIOS SOLICITADOS: Para solicitar que Gateway to NUCALA brinde los servicios solicitados, marque las casillas correspondientes en la parte superior de este formulario. Una vez que se hayan proporcionado los servicios, Gateway to NUCALA llamará al paciente y al proveedor para revisar los resultados. También se enviará un resumen de los resultados por escrito por correo postal al paciente y por fax al proveedor.

INFORMACIÓN DEL SEGURO: Es posible que NUCALA cuente con cobertura de beneficios médicos o de farmacia. Incluya copias legibles (frente y dorso) de las tarjetas de seguro médico y de farmacia del paciente. Incluya la información de seguro primario, seguro secundario, Medicare/Medicaid (si es elegible) y beneficios de farmacia para asegurarse de que se analicen TODAS las posibles opciones de cobertura.

INFORMACIÓN SOBRE LA ADQUISICIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO Y SOBRE EL MÉDICO QUE REALIZA LA

RECETA: Indique aquí de qué manera se adquirirá NUCALA.

- **Compra y facturación:** Elija esta opción si el proveedor comprará NUCALA directamente para administrarlo en su consultorio.
- **Farmacia especializada (SP):** Elija esta opción si el producto se solicitará a través de una SP para administrarlo en el consultorio del proveedor. Si está solicitando que se derive la receta a una farmacia especializada seleccionada, marque la opción Derivación de recetas a farmacias especializadas seleccionadas en la parte superior de este formulario.
 - El proveedor tendrá que completar dos secciones: 1) **Información de derivación de la receta** y 2) **Diagnóstico e información clínica.**
 - Es importante que el paciente y el proveedor respondan cuanto antes las llamadas de la SP para minimizar cualquier retraso en el procesamiento de la receta y para coordinar cualquier requisito de PA y el envío.
- **Departamento de pacientes ambulatorios del hospital (HOPD)/Centro de atención alternativo (ASOC):** Elija esta opción si el paciente va a recibir la inyección en un lugar que no sea el consultorio del proveedor y complete la información sobre el Centro de administración en la sección Información de administración, de adquisición y del prescriptor.
- **Sin decidir:** Elija esta opción si aún no se ha determinado cómo se adquirirá NUCALA. Gateway to NUCALA averiguará los beneficios del paciente e investigará los requisitos de PA.

PROGRAMA BRIDGE TO NUCALA: Cuando la solicitud se haga en nombre de un paciente que cuenta con seguro privado, Gateway to NUCALA investigará si el paciente es elegible para el programa. Si **se está evaluando la elegibilidad del paciente**, también debe completarse la sección Diagnóstico e información clínica.

EL PACIENTE O EL TUTOR LEGAL DEL PACIENTE DEBERÁN COMPLETAR LAS SIGUIENTES SECCIONES:

DATOS DEL PACIENTE: Complete esta sección en su totalidad, incluida su dirección de correo electrónico y un número de teléfono al que Gateway to NUCALA pueda llamarlo para revisar los resultados de la averiguación de beneficios.

AUTORIZACIÓN Y PERMISO DEL PACIENTE PARA OBTENER, USAR Y DIVULGAR INFORMACIÓN DE SALUD: Esto permite que Gateway to NUCALA reciba su información con el fin de proporcionar servicios. Antes de firmar, deberá revisar, entender y aceptar los términos de la autorización y el permiso.

SOLICITANTES DEL PROGRAMA DE ASISTENCIA AL PACIENTE (PAP) - únicamente para pacientes sin seguro: Los pacientes que no tienen seguro y que deseen que Gateway to NUCALA investigue si son elegibles para el PAP deberán completar la sección Solamente para solicitantes del PAP. De lo contrario, esa sección debe quedar en blanco.

MATERIAL INFORMATIVO OPCIONAL PARA PACIENTES: Existen recursos adicionales para apoyar a los pacientes en su experiencia de tratamiento con NUCALA. Los pacientes que estén interesados en obtenerlos deberán marcar la casilla y proporcionar una dirección de correo electrónico en la que puedan recibir información.

FORMULARIO DE SOLICITUD DE SERVICIOS

NUCALA para asma grave

Complete y firme el formulario, y envíelo por fax al 1-844-237-3172

El asterisco (*) indica los campos obligatorios.

SERVICIOS SOLICITADOS - MARQUE TODOS LOS QUE CORRESPONDAN

- Averiguación de beneficios e investigación de autorización previa Farmacias especializadas (SP) seleccionadas Asistencia en el seguimiento de la autorización previa
- Programa de asistencia al paciente (PAP) para pacientes sin seguro Programa de copago Asistencia en el seguimiento de reclamos y apelaciones

DATOS DEL PACIENTE

Apellido*:	Nombre*:
Fecha de nacimiento*:	Sexo: <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
Calle:	Ciudad: Estado: Código postal:
Teléfono particular:	Nombre de contacto alternativo*:
Teléfono del trabajo/celular:	Teléfono de contacto alternativo*:
Correo electrónico:	Relación con el paciente*:

INFORMACIÓN SOBRE EL SEGURO – ¿Ha proporcionado copias de todas las tarjetas de seguro? Tarjetas médicas Tarjeta de recetas

Seguro primario*: _____	Seguro Secundario: _____	Tarjeta del seguro para las recetas médicas (Administrador de beneficios de farmacia [PBM]):	Nombre del titular de la póliza:
<input type="checkbox"/> Comercial, privado*	<input type="checkbox"/> Comercial, privado	N.º de ID:	Apellido del titular de la póliza:
<input type="checkbox"/> Medicare/Medicaid*	<input type="checkbox"/> Medicare/Medicaid	N.º de identificación de beneficios (BIN):	Fecha de nacimiento del titular de la póliza:
Teléfono:	Teléfono:	N.º de control de producto (PCN):	Empleador:
N.º de ID de la póliza:	N.º de ID de la póliza:	N.º de grupo:	Relación con el paciente:
N.º de grupo:	N.º de grupo:	Teléfono:	

INFORMACIÓN DE ADMINISTRACIÓN, DE ADQUISICIÓN Y DEL PRESCRIPTOR

Apellido del prescriptor*:	Nombre del prescriptor*:		
Nombre del consultorio*:	Especialidad*:		
Calle*:	Ciudad*:	Estado*:	Código postal*:
Nombre del contacto del consultorio*:	Teléfono*:	Fax*:	
ID fiscal del prescriptor*:	N.º de la Administración para el Control de Drogas (DEA) del médico que realiza la receta:		
N.º de licencia estatal del prescriptor:	N.º de identificación de proveedor nacional (NPI) del prescriptor*:	N.º de NPI del grupo:	
¿Cómo se adquirirá NUCALA? <input type="checkbox"/> Compra y facturación <input type="checkbox"/> Farmacia especializada <input type="checkbox"/> HOPD/Centro de atención alternativo (ASOC) <input type="checkbox"/> Sin decidir			
Si se seleccionó Farmacia especializada, ¿ya se ha enviado la receta a una farmacia especializada? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí - ¿Cuál?			
Lugar de administración: <input type="checkbox"/> Consultorio del prescriptor <input type="checkbox"/> HOPD <input type="checkbox"/> Centro de atención alternativo (ASOC)			

Si NUCALA se administrará en un HOPD o ASOC, complete lo siguiente:

Consultorio de administración/nombre del médico: _____	Contacto del consultorio de administración: _____		
Teléfono: _____	Fax: _____	ID fiscal del lugar de administración: _____	N.º de NPI del lugar de administración: _____

DIAGNÓSTICO E INFORMACIÓN CLÍNICA

El proveedor es el encargado de determinar el código de diagnóstico más apropiado. Se debe consultar al pagador del paciente para conocer los requisitos de codificación o documentación.

Diagnóstico para el código ICD10*: J45.50 Asma persistente grave, sin complicaciones J82 Eosinofilia pulmonar, no clasificada por otro concepto J45.51 Asma persistente grave con exacerbación (aguda) Otra: _____

Fecha del diagnóstico: _____ Niveles de eosinófilos: _____ células/mL Fecha del análisis: _____ Alergias: _____ Comorbilidades: _____

Exacerbaciones - Fecha(s): _____ Visitas al consultorio no programadas - Fecha(s): _____ Visitas a Urgencias/hospitalizaciones - Fecha(s): _____

Otros tratamientos para el asma: Corticoesteroides inhalados (CSI) (sin agonistas beta de acción prolongada [LABA]): Actuales Anteriores

Tratamiento combinado (CSI/LABA): Actuales Anteriores

Corticoesteroides orales y/ o inyectables: Actuales Anteriores Otros medicamentos de control (especificar): _____ Actuales Anteriores

INFORMACIÓN DE DERIVACIÓN DE LA RECETA

Nueva Reinicio Continuación Fecha del último tratamiento: _____ Fecha del próximo tratamiento/Fecha en que se requiere el medicamento: _____

La selección de la farmacia especializada está sujeta a los requisitos del plan de salud.

Farmacia especializada solicitada: _____ La farmacia especializada hará el envío a: Consultorio del prescriptor HOPD ASOC

MEDICAMENTO	CONCENTRACIÓN/FORMA FARMACÉUTICA	CANT.	INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN POR PARTE DEL PROFESIONAL DE SALUD	RESURTIDOS
NUCALA (mepolizumab)	<input type="checkbox"/> 3 viales de 100 mg	_____	<input type="checkbox"/> 100 mg por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen cada 4 semanas	_____
<input type="checkbox"/> jeringas de 2 o 3 mL con aguja 21-G (para mezclar) <input type="checkbox"/> Agua estéril para inyección, USP <input type="checkbox"/> aguja 21-G a 27-G de 0.5 pulgadas (para inyectar)				

PROGRAMA BRIDGE TO NUCALA

MEDICAMENTO	CONCENTRACIÓN/FORMA FARMACÉUTICA	CANT.	INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN POR PARTE DEL PROFESIONAL DE SALUD	RESURTIDOS
NUCALA (mepolizumab)	<input type="checkbox"/> 3 viales de 100 mg	1	<input type="checkbox"/> 100 mg por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen cada 4 semanas	1

Bridge to NUCALA ofrece productos sin cargo para los pacientes que cuentan con seguro privado y que son elegibles cuando la solicitud de PA ha estado pendiente en el pagador por más de 14 días y cuando se han cumplido los criterios de elegibilidad para otro programa. Los proveedores no pueden tratar de obtener el reembolso de los productos que se brindaron sin cargo bajo los términos de este programa y reconocen que el programa no incluye el pago de las tarifas de administración.

DECLARACIÓN DEL PRESCRIPTOR

Certifico que la información que antecede es veraz y que le he recetado NUCALA al paciente antes nombrado. Por la presente certifico que, en el caso de cualquier paciente asegurado que procure asistencia de copago de conformidad con el Programa de copago y en ausencia del apoyo económico de dicho programa, todos los copagos, coaseguros u otros gastos de bolsillo aplicables a NUCALA se le cobrarán al paciente al momento del tratamiento. Designo a Gateway to NUCALA para que, en mi nombre, entregue la presente receta a la farmacia dispensadora, en la medida que lo permita la ley estatal.

Nota especial: los profesionales que prescriben recetas de todos los estados deben seguir las leyes aplicables para las recetas válidas. Los profesionales que prescriben recetas en estados con requisitos de formularios de recetas oficiales deben presentar la receta original junto con este formulario de inscripción. Es posible que los profesionales que prescriben recetas deban presentar una receta electrónica a la farmacia especializada.

SE REQUIERE LA FIRMA DEL PRESCRIPTOR

SE PERMITE LA SUSTITUCIÓN

(Fecha)

DISPENSAR TAL COMO SE INDICA POR ESCRITO*

(Fecha)

Complete y firme este formulario. Si necesita asistencia en caso de dudas, llame a Gateway to NUCALA al 1-844-468-2252, de lunes a viernes de 8 A.M. a 8 p.m., hora del este de EE. UU.

AUTORIZACIÓN Y PERMISO DEL PACIENTE PARA OBTENER, UTILIZAR Y DIVULGAR INFORMACIÓN DE SALUD

Entiendo que la obtención, el uso y la divulgación de mi información de salud están protegidos por la ley. Al firmar a continuación, acepto que mis médicos, farmacias (incluida la farmacia especializada) y aseguradoras de salud (colectivamente, “proveedores de servicios de salud”) utilicen y divulguen a GlaxoSmithKline y a sus agentes y representantes autorizados, y otras compañías que GlaxoSmithKline utilice (colectivamente, “GSK”) para proporcionar los servicios seleccionados de Gateway to NUCALA en relación con mi medicamento recetado y con mi afección médica para los fines que se describen a continuación.

Entiendo que mis proveedores de servicios de salud no podrán ni deberán condicionar mi tratamiento, pago del tratamiento, elegibilidad ni inscripción en los beneficios al hecho de que yo firme o no este Permiso y autorización del paciente.

Entiendo que ciertos proveedores de servicios de salud, como farmacias especializadas, podrán recibir un pago de GSK por revelar mi información a GSK para los fines descritos en esta autorización.

Entiendo que una vez que mi información personal se revele a GSK sobre la base de esta autorización, es posible que las leyes federales de privacidad ya no protejan mi información y no se pueda impedir que GSK la divulgue posteriormente. Sin embargo, entiendo que GSK ha acordado utilizar o divulgar la información recibida únicamente para los fines descritos en esta autorización o según lo exija la ley.

Entiendo que esta autorización tendrá una vigencia de dos (2) años a partir de la fecha de mi firma o durante el tiempo que yo participe en el Programa de asistencia al paciente o Copago, lo que tenga mayor duración. También entiendo que tengo derecho a revocar esta autorización en cualquier momento mediante el envío por correo postal de la declaración firmada y por escrito de mi revocación a PO Box 222173, Charlotte, NC 28222-2173, pero que dicha revocación daría por terminada mi elegibilidad para participar en los programas según se hayan descrito. La revocación de esta autorización prohibirá divulgaciones posteriores basadas en esta autorización por parte de mis proveedores de servicios de salud después de la fecha de recepción de mi revocación por escrito, pero esto no será válido en la medida en que ya hayan actuado con base en la presente autorización.

Entiendo que una vez revocada esta autorización, la información provista a GSK con anterioridad a la revocación se podrá divulgar entre GSK y las empresas que colaboren con GSK para administrar los programas, a fin de mantener los registros de mi participación, pero no se divulgará ni utilizará de otra manera.

(continúa en la siguiente página)

Complete y firme este formulario. Si necesita asistencia en caso de dudas, llame a Gateway to NUCALA al 1-844-468-2252, de lunes a viernes de 8 a. m. a 8 p. m., hora del este de EE. UU.

El asterisco (*) indica los campos obligatorios.

PERMISO Y AUTORIZACIÓN DEL PACIENTE PARA QUE SE OBTENGA, UTILICE Y DIVULGUE SU INFORMACIÓN MÉDICA (continuación)

Inscripción en Gateway to NUCALA (para apoyo en reembolso y asistencia al paciente):

El paciente o su representante autorizado DEBEN firmar este formulario para recibir asistencia y apoyo por reembolso a través de Gateway to NUCALA. Si un representante autorizado firma en nombre del paciente debe indicar la relación que tiene con él.

Al firmar a continuación, autorizo que mis Proveedores de servicios de salud divulguen mi información a GSK con los siguientes fines:

- 1) Solicitar y recibir de mi médico, proveedor de servicios de salud, aseguradora de salud, farmacia o farmacéutico la información necesaria para investigar y resolver mi consulta sobre reembolso, codificación o cobertura de seguro, o para revisar si soy elegible para los programas de asistencia al paciente o de asistencia con copagos;
- 2) Obtener, utilizar y divulgar mi información con el propósito de investigar y resolver mis preguntas sobre cobertura de seguro, codificación o reembolso;
- 3) Divulgar mi información a mi médico tratante, proveedor de servicios de salud, farmacia o farmacéutico cuando sea necesario para ayudar a resolver mi consulta sobre reembolso, codificación o cobertura de seguro;
- 4) Contactar a mi aseguradora, otras posibles fuentes de financiamiento o programas de asistencia a pacientes en mi nombre para determinar si soy elegible para la cobertura de seguro de salud o para otros fondos, y divulgarles mi información; y
- 5) Divulgar mi información a terceros si así lo exige la ley.

Firma del paciente o tutor legal*:
(indique la relación con el paciente)

FIRMA

Nombre (en letra de imprenta):

Fecha:

PROGRAMA DE ASISTENCIA AL PACIENTE (PAP) - PACIENTES NO ASEGURADOS

Los pacientes no asegurados a quienes se les haya recetado NUCALA podrían ser elegibles para el programa de asistencia al paciente (PAP) de GSK. (Tenga en cuenta que esto no constituye un seguro de salud). Para averiguar si usted califica, complete la información que se solicita a continuación.

EL PACIENTE DEBE COMPLETAR ESTA SECCIÓN

Ingreso familiar anual antes de impuestos: _____ Cantidad de miembros de la familia que residen en el hogar: _____

Se requiere que los solicitantes del PAP presenten comprobantes de todas las fuentes de ingresos familiares al momento de la solicitud, incluida una copia de uno (1) de los siguientes: declaración federal de impuestos más reciente, recibo de sueldo, declaración W-2, estado de cuenta bancaria u otra fuente de verificación de ingresos. Esta información se utilizará únicamente para determinar la elegibilidad para el PAP. Si no cuenta con ninguna de las fuentes antes mencionadas, llame al 1-844-468-2252 para obtener más información.

OPCIONAL: RECIBIR APOYO INFORMATIVO

GSK ofrece servicios y recursos útiles para asistirlo en su tratamiento con NUCALA, que incluye una opción para un programa educativo gratuito ofrecido por educadores capacitados de GSK. Para obtener más información sobre estos servicios, marque la casilla y proporcione una dirección de correo electrónico.

Al marcar esta casilla, certifico que tengo 18 años o más y que doy mi permiso a GSK y a las empresas que trabajan con GSK para enviarme anuncios publicitarios o de comercialización sobre NUCALA. Yo (el paciente) quisiera que me contactaran para recibir información adicional.

EL PACIENTE DEBE MARCAR AQUÍ

Dirección de correo electrónico: _____

Para GSK, su privacidad es importante. Al proporcionar su nombre, domicilio, número de teléfono, dirección de correo electrónico y otra información, usted le da permiso a GSK y a las empresas que trabajan con GSK para enviarle anuncios publicitarios o de comercialización con respecto a las afecciones médicas en las cuales usted ha expresado interés, así como otra información de GSK relacionada con la salud en general. GSK no venderá ni transferirá la información sobre su nombre, domicilio, número de teléfono ni dirección de correo electrónico a ningún otro tercero para sus propios fines de comercialización.

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o se le han otorgado bajo licencia.



PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar NUCALA de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de NUCALA.

NUCALA (mepolizumab) para inyección por vía subcutánea
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2015

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Indicaciones y uso, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (1.2) 12/2017
Posología y administración, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (2.2) 12/2017

-----INDICACIONES Y USO-----

NUCALA es un anticuerpo monoclonal antagonista de la interleucina-5 (IgG1 kappa) indicado para lo siguiente:

- El tratamiento complementario de mantenimiento de pacientes de 12 años de edad o mayores con asma grave y fenotipo eosinofílico. (1.1)
- El tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (EGPA). (1.2)

Limitaciones de uso: No está indicado para el alivio de broncoespasmo agudo ni de estatus asmático. (1.1)

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Asma: 100 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. (2.1)
- EGPA: 300 mg en 3 inyecciones separadas de 100 mg administradas por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. (2.2)

Consulte la información completa de prescripción para ver las instrucciones de reconstitución del polvo liofilizado, así como las instrucciones de preparación y aplicación de la inyección. (2.3)

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

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

-----CONTRAINDICACIONES-----

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

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

- Se han observado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, urticaria, erupción) tras la administración de NUCALA. En caso de una reacción de hipersensibilidad, suspenda el uso de NUCALA. (5.1)
- No debe usarse para tratar broncoespasmo agudo ni estatus asmático. (5.2)
- Se han observado infecciones por herpes zóster en pacientes que recibían NUCALA. Se debe considerar la vacunación si es médicamente apropiado. (5.3)
- No se deberá suspender abruptamente el uso de corticosteroides sistémicos o inhalados al iniciar el tratamiento con NUCALA. Si es apropiado hacerlo, los corticosteroides se deberán ir disminuyendo gradualmente. (5.4)
- Los pacientes con una helmintosis preexistente deben recibir tratamiento para la helmintosis antes de iniciar el tratamiento con NUCALA. Si el paciente se infecta durante el tratamiento con NUCALA y no responde al tratamiento antihelmíntico, se deberá suspender el tratamiento con NUCALA hasta que se resuelva la infección parasitaria. (5.5)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia igual o mayor al 5%) incluyen dolor de cabeza, reacción en la zona de inyección, dolor de espalda y fatiga. (6.1)

Para notificar cualquier SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con GlaxoSmithKline al 1-888-825-5249 o a la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o ingrese a www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para ver CONSEJOS PARA EL PACIENTE y la información para el paciente aprobados por la FDA.

Revisado: 12/2017

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Tratamiento complementario del asma grave
- 1.2 Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Asma grave
- 2.2 Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis
- 2.3 Preparación y administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante
- 5.3 Infecciones oportunistas: herpes zóster
- 5.4 Disminución de la dosis de corticosteroides
- 5.5 Infección parasitaria (helmintosis)

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos en asma grave
- 6.2 Experiencia en ensayos clínicos con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis
- 6.3 Inmunogenicidad
- 6.4 Experiencia poscomercialización

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 Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 CONSEJOS PARA EL PACIENTE

*No se incluyen en la lista las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento complementario del asma grave

NUCALA está indicado para el tratamiento complementario de mantenimiento de pacientes de 12 años de edad o mayores con asma grave y fenotipo eosinofílico [consulte la sección Estudios clínicos (14.1)].

Limitaciones de uso

NUCALA no está indicado para el alivio de broncoespasmo agudo ni de estatus asmático.

1.2 Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis

NUCALA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (EGPA).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

NUCALA es exclusivamente para uso subcutáneo (SC).

2.1 Asma grave

La dosis recomendada de NUCALA es de 100 mg administrados una vez cada 4 semanas por inyección subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen.

2.2 Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis

La dosis recomendada de NUCALA es de 300 mg administrados una vez cada 4 semanas por inyección subcutánea en 3 inyecciones separadas de 100 mg en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen. Se recomienda que las inyecciones individuales de 100 mg se administren con una separación mínima de 5 cm (aproximadamente 2 pulgadas) si se

administra más de una inyección en el mismo lugar.

La preparación de la dosis de 300 mg para tratar la EGPA requiere la reconstitución de 3 viales separados de 100 mg como se describe a continuación [consulte la sección Posología y administración (2.3)].

2.3 Preparación y administración

Un profesional de la salud deberá reconstituir y administrar NUCALA. De conformidad con la práctica clínica, se recomienda vigilar a los pacientes tras la administración de agentes biológicos [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.1)].

Instrucciones para la reconstitución

1. Reconstituya NUCALA en el vial con 1.2 ml de agua estéril inyectable grado USP, de preferencia con una jeringa de 2 o 3 ml y una aguja de calibre 21. La solución reconstituida contendrá una concentración de 100 mg/ml de mepolizumab. No lo mezcle con otros medicamentos.

2. Dirija el chorro de agua estéril inyectable verticalmente hacia el centro del polvo liofilizado para suspensión. Agite suavemente el vial haciendo movimientos circulares durante 10 segundos a intervalos de 15 segundos hasta que el polvo se disuelva.

Nota: No agite la solución reconstituida durante el procedimiento, ya que puede ocasionar la formación de espuma o la precipitación del producto. La reconstitución generalmente se completa en un lapso de 5 minutos después de haber agregado el agua estéril inyectable, pero podría tardar más tiempo.

3. Si se utiliza un dispositivo mecánico de reconstitución (agitador circular) para reconstituir NUCALA, la agitación debe realizarse a 450 rpm durante un máximo de 10 minutos. También es aceptable agitar con movimiento circular a 1000 rpm durante un máximo de 5 minutos.

NUCALA (mepolizumab) para inyección por vía subcutánea

- Antes del uso, inspeccione visualmente la solución reconstituida para verificar si hay presencia de partículas y evaluar la claridad. La solución deberá ser clara a opalescente y de color amarillo claro a marrón claro, y deberá estar esencialmente libre de partículas. Sin embargo, es normal y aceptable que se formen pequeñas burbujas de aire. No se debe administrar la solución si permanecen partículas o si tiene un aspecto turbio o lechoso.
- Si la solución reconstituida no se utiliza de inmediato:
 - consérvela a una temperatura inferior a 30 °C (86 °F),
 - no la congele, y
 - deséchela si no se utiliza al cabo de 8 horas después de la reconstitución.

Administración

- Para administración por vía subcutánea, de preferencia con una jeringa de polipropileno con una aguja desechable de calibre 21 a 27 x 0.5 pulgadas (13 mm).
- Justo antes de la administración, extraiga 1 ml de NUCALA reconstituido. No agite la solución reconstituida durante el procedimiento, ya que podría ocasionar la formación de espuma o la precipitación del producto.
- Aplique 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.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyectable: 100 mg de polvo liofilizado en un vial de dosis única para reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

NUCALA no deberá administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a mepolizumab o a los excipientes de la fórmula.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, urticaria, erupción) tras la administración de NUCALA. Estas reacciones generalmente ocurren en las horas siguientes a la administración, pero en algunos casos pueden tardar más en presentarse (es decir, días). En caso de una reacción de hipersensibilidad, se deberá suspender el uso de NUCALA [consulte la sección *Contraindicaciones* (4)].

5.2 Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

NUCALA no deberá usarse para tratar síntomas agudos ni exacerbaciones agudas de asma. No utilice NUCALA para tratar broncoespasmo agudo ni estatus asmático. Los pacientes deberán consultar al médico si el asma sigue sin controlarse o si empeora después de iniciar el tratamiento con NUCALA.

5.3 Infecciones oportunistas: herpes zóster

Se han observado casos de herpes zóster en sujetos tratados con NUCALA 100 mg en ensayos clínicos controlados [consulte la sección *Reacciones adversas* (6.1)]. Se debe considerar la vacunación si es médicamente apropiado.

5.4 Disminución de la dosis de corticosteroides

No se deberá suspender abruptamente el uso de corticosteroides sistémicos o inhalados al iniciar el tratamiento con NUCALA. La disminución de la dosis de corticosteroides, si corresponde, deberá ser gradual y efectuarse bajo la supervisión directa de un médico. La disminución de la dosis de corticosteroides podría asociarse con síntomas sistémicos de abstinencia y/o podría desenmascarar padecimientos previamente suprimidos por el tratamiento con corticosteroides sistémicos.

5.5 Infección parasitaria (helminthosis)

Es posible que los eosinófilos estén involucrados en la respuesta inmunológica a determinadas helminthosis. Los pacientes con infecciones parasitarias conocidas se excluyeron de la participación en ensayos clínicos. Se desconoce si NUCALA influirá en la respuesta de un paciente contra las infecciones parasitarias. Los pacientes con una helminthosis preexistente deben recibir tratamiento para la helminthosis antes de iniciar el tratamiento con NUCALA. Si el paciente se infecta durante el tratamiento con NUCALA y no responde al tratamiento antihelmíntico, se deberá suspender el tratamiento con NUCALA hasta que se resuelva la infección.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

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

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, la incidencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se puede comparar directamente con la incidencia de reacciones adversas en ensayos clínicos de otros fármacos, y es posible que no refleje la incidencia observada en la práctica.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos en asma grave

Se evaluó a un total de 1327 sujetos con asma en tres ensayos aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo de 24 a 52 semanas de duración (Ensayos 1, 2 y 3). De estos pacientes, 1192 tenían antecedentes de 2 o más exacerbaciones el año anterior a la inscripción pese al uso regular de corticosteroides inhalados en dosis altas más uno o más controladores adicionales (Ensayos 1 y 2) y 135 sujetos requerían corticosteroides orales diarios además del uso regular de corticosteroides inhalados en dosis altas más uno o más controladores adicionales para mantener el control del asma (Ensayo 3). Todos los sujetos tenían marcadores de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias [consulte la sección *Estudios clínicos* (14.1)]. De los sujetos inscritos, 59% eran de sexo femenino, 85% eran blancos y las edades se encontraban entre los 12 y los 82 años. Se administró mepolizumab por vía subcutánea o intravenosa una vez cada 4 semanas; 263 sujetos recibieron NUCALA (mepolizumab 100 mg por vía subcutánea [SC]) durante al menos 24 semanas. Los eventos adversos serios que ocurrieron en más de 1 sujeto y en un mayor porcentaje de sujetos tratados con NUCALA 100 mg (n = 263) que con placebo (n = 257) incluyeron 1 evento, herpes zóster (2 sujetos en comparación con 0 sujetos, respectivamente). Aproximadamente el 2% de los sujetos que recibieron NUCALA 100mg se retiraron de los ensayos clínicos debido a eventos adversos en comparación con el 3% de los sujetos que recibieron placebo.

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

Tabla 1. Reacciones adversas con NUCALA con una incidencia igual o mayor al 3% y más frecuentes que con placebo en sujetos con asma (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 intravenoso (IV) (n = 153) o placebo (n = 155) y con una incidencia igual o mayor al 3% y más frecuentes que con placebo que no se muestran en la Tabla 1 fueron: dolor abdominal, rinitis alérgica, astenia, bronquitis, cistitis, mareo, disnea, infección de oído, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio inferior, dolor musculoesquelético, congestión nasal, nasofaringitis, náuseas, faringitis, pirexia, erupción, dolor dental, infección viral, infección viral del tracto respiratorio y vómitos. Además, se observaron 3 casos de herpes zóster en sujetos que recibieron mepolizumab 75 mg IV en comparación con 2 sujetos en el grupo de placebo.

Reacciones sistémicas, incluidas reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos 1, 2 y 3 antes descritos, el porcentaje de sujetos que presentaron reacciones sistémicas (alérgicas y no alérgicas) fue del 5% en el grupo de placebo y del 3% en el grupo que recibió NUCALA 100 mg. Se notificaron reacciones alérgicas sistémicas/de hipersensibilidad en el 2% de los sujetos del grupo de placebo y en el 1% de los sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg. Las reacciones sistémicas alérgicas/de hipersensibilidad que se notificaron con más frecuencia en el grupo que recibió NUCALA 100 mg incluyeron erupción, rubefacción, dolor de cabeza y migraja. Se notificaron reacciones sistémicas no alérgicas en el 2% de los sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg y en el 3% de los sujetos del grupo que recibió placebo. Las reacciones sistémicas no alérgicas que se notificaron con más frecuencia en el grupo que recibió NUCALA 100 mg incluyeron erupción, rubefacción y migraja. La mayoría de las reacciones sistémicas en sujetos que recibieron NUCALA 100 mg (5/7) se presentaron el día de la administración de la dosis.

Reacciones en la zona de inyección

Se observaron reacciones en la zona de inyección (p. ej., dolor, eritema, hinchazón, picazón, sensación de ardor) en el 8% de los sujetos que recibieron NUCALA 100 mg en comparación con el 3% de los sujetos tratados con placebo.

Seguridad a largo plazo

Novecientos noventa y ocho (998) sujetos han recibido NUCALA 100mg en estudios de extensión abiertos en curso, durante los cuales se han notificado casos adicionales de herpes zóster. El perfil global de eventos adversos ha sido similar al de los ensayos de asma antes descritos.

6.2 Experiencia en ensayos clínicos con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Se evaluó a un total de 136 sujetos con EGPA en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo de 52 semanas de duración. Los sujetos recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los sujetos inscritos tenían un diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis durante por lo menos 6 meses antes de la inscripción con un historial de reincidencia o enfermedad refractaria, y estaban tomando una dosis oral estable de prednisona o prednisona igual o mayor a 7.5 mg/día (pero no mayor a 50 mg/día) durante por lo menos cuatro semanas antes de la inscripción [consulte la sección *Estudios Clínicos* (14.2)]. De los sujetos inscritos, 59% eran de sexo femenino, 92% eran blancos y las edades se encontraban entre los 20 y los 71 años. No se identificaron reacciones adversas adicionales, además de las que se informaron en los ensayos de asma grave.

Reacciones sistémicas, incluidas reacciones de hipersensibilidad

En el ensayo con una duración de 52 semanas, el porcentaje de sujetos que presentaron reacciones sistémicas (alérgicas y no alérgicas) fue del 1% en el grupo de placebo y del 6% en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA. El 1% de los sujetos del grupo de placebo y el 4% de los sujetos del grupo que recibió 300 mg de NUCALA informaron sobre reacciones alérgicas sistémicas/de hipersensibilidad. Las reacciones sistémicas alérgicas/de hipersensibilidad que se informaron en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA incluyeron erupción, prurito, rubefacción, fatiga, hipertensión, sensación de calor en el tronco y cuello, frío en las extremidades, disnea y estridor. Se informó sobre reacciones sistémicas no alérgicas en 1 sujeto (1%) del grupo que recibió 300 mg de NUCALA y en ningún sujeto del grupo que recibió placebo. La reacción sistémica no alérgica que se informó en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA fue angioedema. La mitad de las reacciones sistémicas en los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA (2/4) se presentaron el día de la administración de la dosis.

Reacciones en la zona de inyección

Se observaron reacciones en la zona de inyección (p. ej., dolor, eritema, hinchazón) en el 15% de los sujetos que recibieron NUCALA en comparación con el 13% de los sujetos que recibieron placebo.

6.3 Inmunogenicidad

De los sujetos con asma que recibieron NUCALA 100mg, 15/260 (6%) desarrollaron anticuerpos antimepolizumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 1 sujeto con asma que recibía NUCALA 100 mg. Los anticuerpos antimepolizumab aumentaron ligeramente (alrededor de un 20%) la eliminación de mepolizumab. No se observó evidencia de una correlación entre los títulos de anticuerpos antimepolizumab y el cambio en el nivel de eosinófilos. Se desconoce la importancia clínica de la presencia de anticuerpos antimepolizumab.

NUCALA (mepolizumab) para inyección por vía subcutánea

De los sujetos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitidis que recibieron 300 mg de NUCALA, 1/68 (menos del 2%) desarrollaron anticuerpos antimepolizumab detectables. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en ninguno de los sujetos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitidis.

La frecuencia de anticuerpos antimepolizumab informada podría subestimar la frecuencia real debido a la baja sensibilidad del ensayo en presencia de una alta concentración de fármaco. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos análisis tuvieron un resultado positivo para anticuerpos contra mepolizumab en ensayos específicos. La incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo depende en gran medida de varios factores, que incluyen sensibilidad y especificidad del ensayo, metodología del ensayo, manejo de muestras, momento de obtención de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente.

6.4 Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de NUCALA posterior a su aprobación. Debido a que dichas reacciones se notificaron de manera voluntaria en 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. Se han seleccionado estos eventos para su inclusión debido a su seriedad, frecuencia de notificación o relación causal con NUCALA, o bien, a una combinación de estos factores.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han llevado a cabo ensayos formales de interacciones medicamentosas con NUCALA.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que vigila los desenlaces de embarazos en mujeres con asma expuestas a NUCALA durante el embarazo. Los proveedores de servicios de salud pueden inscribir a pacientes o alentar a pacientes a inscribirse por su cuenta llamando al 1-877-311-8972 o visitando el sitio www.mothertobaby.org/asthma.

Resumen de riesgos

Los datos sobre exposición en el embarazo son insuficientes para informar sobre los riesgos asociados con el fármaco. Los anticuerpos monoclonales, como el mepolizumab, se transportan de manera lineal a través de la placenta a medida que avanza el embarazo; por lo tanto, es probable que los posibles efectos en el feto sean mayores durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal llevado a cabo en monos cynomolgus, no se observó evidencia alguna de daño fetal con la administración IV de mepolizumab durante todo el embarazo en dosis que produjeron exposiciones de hasta aproximadamente 9 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 300 mg SC [consulte la sección Datos].

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

Consideraciones clínicas

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

Datos

Datos en animales: En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, monos cynomolgus preñados recibieron mepolizumab del día 20 al 140 de gestación en dosis que produjeron exposiciones de hasta aproximadamente 9 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) (con base en el área bajo la curva [AUC] con dosis IV maternas de hasta de 100 mg/kg una vez cada 4 semanas). Mepolizumab no produjo efectos adversos en el crecimiento fetal ni neonatal (incluida la función inmunológica) hasta 9 meses después del nacimiento. No se realizaron exámenes de malformaciones esqueléticas o internas. Mepolizumab atravesó la placenta en monos cynomolgus. Las concentraciones de mepolizumab fueron aproximadamente 2.4 veces más altas en las crías que en las madres hasta el día 178 del posparto. Los niveles de mepolizumab en la leche fueron iguales o menores al 0.5% de la concentración sérica materna.

En un estudio de fertilidad, desarrollo embrionario temprano y desarrollo embriofetal, ratonas CD-1 preñadas recibieron un anticuerpo análogo, que inhibe la actividad de la interleucina-5 (IL-5) murina, en una dosis IV de 50 mg/kg una vez por semana a lo largo de la gestación. El anticuerpo análogo no fue teratogénico en ratones. Se ha notificado que el desarrollo embriofetal de ratones con deficiencia de IL-5 generalmente no se vio afectado en relación con ratones de tipo silvestre.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información relacionada con la presencia de mepolizumab en la leche humana, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Sin embargo, mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1 kappa) y la inmunoglobulina G (IgG) está presente en pequeñas cantidades en la leche humana. Se observó presencia de mepolizumab en la leche de monos cynomolgus en el posparto tras la dosificación durante el embarazo [consulte la sección *Uso en poblaciones específicas* (8.1)]. Se deberán considerar los beneficios del amamantamiento para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de recibir NUCALA de la madre, como así cualquiera de los posibles efectos adversos de la afección materna subyacente o de mepolizumab en el lactante.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad con asma. Se inscribió a un total de 28 adolescentes asmáticos de 12 a 17 años de edad en los estudios de asma fase 3. De ese total, 25 se inscribieron en el ensayo de exacerbación de 32 semanas (Ensayo 2) y la edad promedio fue de 14.8 años. Los sujetos tenían antecedentes de 2 o más exacerbaciones durante el año anterior pese al uso regular de corticosteroides inhalados en dosis altas más controladores adicionales con o sin corticosteroides orales, y el nivel de eosinófilos en sangre era igual o mayor a 150 células/mcl en la selección o igual o mayor a

300 células/mcl durante los 12 meses anteriores a la inscripción. [Consulte la sección *Estudios clínicos* (14.1)]. Los sujetos mostraron una disminución en la incidencia de exacerbaciones con una tendencia a favor de mepolizumab. De los 19 adolescentes que recibieron mepolizumab, 9 recibieron NUCALA 100 mg y la eliminación media aparente en dichos sujetos fue 35% menor que en los adultos. El perfil de eventos adversos en adolescentes fue similar al de la población global en los estudios de fase 3 [consulte la sección *Reacciones adversas* (6.1)].

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos más allá de aquellos con asma.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de NUCALA no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores que hubieran recibido NUCALA (n = 46) para poder determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En otra experiencia clínica notificada no se han identificado diferencias en las respuestas de pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe hacerse con precaución, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, dada la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuidas, enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos. Con base en los datos disponibles, no es necesario ningún ajuste de dosis de NUCALA en pacientes geriátricos, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas personas de edad avanzada.

10 SOBREDOSIS

En un ensayo clínico, se han administrado dosis únicas de hasta 1500 mg por vía intravenosa a sujetos con enfermedad eosinofílica, sin evidencia de toxicidad relacionada con la dosis.

No existe un tratamiento específico para una sobredosis de mepolizumab. En caso de una sobredosis, se deberá tratar al paciente con tratamiento de apoyo y vigilancia adecuados, según sea necesario.

11 DESCRIPCIÓN

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antagonista de la IL-5. Mepolizumab se fabrica con tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámsteres chinos. Mepolizumab tiene un peso molecular de aproximadamente 149 kDa.

NUCALA se suministra en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blancuzco, para inyección subcutánea después de su reconstitución. Tras la reconstitución con 1.2 ml de agua estéril inyectable grado USP [consulte la sección *Posología y administración* (2.3)], la concentración resultante es de 100 mg/ml y proporciona 1 ml. Cada vial de dosis única proporciona mepolizumab 100 mg, polisorbato 80 (0.67 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidratado (7.14 mg) y sacarosa (160 mg), con un pH de 7.0.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Mepolizumab es un antagonista de la interleucina-5 (IgG1 kappa). IL-5 es la principal citocina responsable del crecimiento y la diferenciación, captación, activación y supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab se liga a 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 celular del eosinófilo. La inflamación es un componente importante en la patogénesis del asma y de la granulomatosis eosinofílica con poliangéitidis. En la inflamación intervienen varios tipos de células (p. ej., mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (p. ej., histamina, eicosanoides, leucotrienos, citocinas). Mepolizumab, al inhibir la señalización de la IL-5, reduce la producción y supervivencia de los eosinófilos; sin embargo, no se ha establecido definitivamente el mecanismo de acción de mepolizumab en el asma y en la granulomatosis eosinofílica con poliangéitidis.

12.2 Farmacodinámica

Se evaluó la respuesta farmacodinámica (reducción de eosinófilos en sangre) tras dosis repetidas de mepolizumab administrado por vía subcutánea o intravenosa en sujetos con asma y niveles de eosinófilos en sangre mayores a 200 células/mcl. Los sujetos recibieron 1 de 4 tratamientos con mepolizumab (un total de 3 dosis administradas cada 28 días): 12.5 mg SC, 125 mg SC, 250 mg SC o 75 mg IV. Sesenta y seis (66) de los 70 sujetos aleatorizados completaron el ensayo. En comparación con los niveles basales, los eosinófilos en sangre disminuyeron de manera dependiente de la dosis. Para el Día 3 se observó una disminución en los niveles de eosinófilos en sangre en todos los grupos de tratamiento. El Día 84 (4 semanas después de la última dosis), la media geométrica de la disminución con respecto al valor basal observada en los eosinófilos en sangre fue de 64%, 78%, 84% y 90% en los grupos de tratamiento de 12.5 mg SC, 75 mg IV, 125 mg SC y 250 mg SC, respectivamente. Según los pronósticos del modelo, se estimó que las dosis SC que producirían el 50% y 90% de la disminución máxima de eosinófilos en sangre al Día 84 serían de 11 y 99 mg, respectivamente. Estos resultados, junto con los datos de eficacia clínica del ensayo de exacerbación y búsqueda de dosis en sujetos con asma (Ensayo 1), apoyaron la evaluación de mepolizumab 75 mg IV y 100 mg SC en los ensayos confirmatorios de asma [consulte la sección *Estudios clínicos* (14.1)]. Tras la administración SC de mepolizumab 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas en sujetos con asma (Ensayo 2), los eosinófilos en sangre disminuyeron a un recuento medio geométrico de 40 células/mcl, que corresponde a una disminución media geométrica del 84% en comparación con el placebo. Esta magnitud de disminución se observó dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y se mantuvo a lo largo del período de tratamiento.

Tras la administración SC de mepolizumab 300 mg cada 4 semanas durante 52 semanas en sujetos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitidis, los eosinófilos en sangre disminuyeron a un recuento medio geométrico de 38 células/mcl. Hubo una disminución del 83% en la media geométrica en comparación con el placebo y esta magnitud de disminución se observó dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento [consulte la sección *Estudios clínicos* (14.2)].

12.3 Farmacocinética

Tras la administración SC en sujetos con asma, el mepolizumab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis en un rango de dosis de 12.5 a 250 mg. Las propiedades farmacocinéticas del mepolizumab observadas en sujetos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitidis fueron similares a las propiedades farmacocinéticas observadas en pacientes con asma grave.

La exposición sistémica tras la administración de 300 mg de mepolizumab por vía subcutánea en sujetos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitidis fue aproximadamente 3 veces mayor en comparación con la administración de mepolizumab 100 mg por vía subcutánea en sujetos con asma grave (Ensayo 2).

NUCALA (mepolizumab) para inyección por vía subcutánea

Absorción

Tras la administración de una dosis SC de 100 mg en la parte superior del brazo de sujetos con asma, se estimó que la biodisponibilidad de mepolizumab fue de aproximadamente 80%.

Tras la administración SC repetida una vez cada 4 semanas, hubo una acumulación de aproximadamente 2 veces en estado estable.

Distribución

El volumen central de distribución de mepolizumab en la población de pacientes con asma se calcula en 3.6 l para una persona de 70-kg.

Metabolismo

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se degrada mediante la acción de enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el organismo y no restringidas al tejido hepático.

Eliminación

Tras la administración SC de mepolizumab, la semivida terminal media ($t_{1/2}$) cayó dentro del rango de 16 a 22 días. Se estima que la eliminación sistémica aparente de mepolizumab en la población de pacientes con asma es de 0,28 l/día para un individuo de 70 kg.

Poblaciones específicas

Grupos raciales y pacientes de sexo masculino y femenino: Los análisis farmacocinéticos en la población indicaron que la raza y el sexo no producen ningún efecto significativo en la eliminación del mepolizumab.

Edad: Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la edad no produce ningún efecto significativo en la eliminación del mepolizumab.

Pacientes con alteración renal: No se han llevado a cabo ensayos clínicos para investigar el efecto de alteraciones renales en la farmacocinética de mepolizumab. Con base en los análisis farmacocinéticos poblacionales, la eliminación de mepolizumab fue comparable entre sujetos con valores de depuración de creatinina de entre 50 y 80 ml/minuto y pacientes con función renal normal. Existen datos disponibles limitados en sujetos con valores de depuración de creatinina inferiores a 50 ml/minuto; sin embargo, mepolizumab no se elimina por vía renal.

Pacientes con alteraciones hepáticas: No se han llevado a cabo ensayos clínicos para investigar el efecto de las alteraciones hepáticas en la farmacocinética de mepolizumab. Dado que mepolizumab se degrada mediante la acción de enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el organismo, no restringidas al tejido hepático, es poco probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de mepolizumab.

Estudios de interacciones medicamentosas

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal de interacción medicamentosa con NUCALA. En los análisis farmacocinéticos poblacionales de los estudios de fase 3, no se observó evidencia alguna de efectos de los fármacos de molécula pequeña comúnmente coadministrados sobre la exposición al mepolizumab.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de mepolizumab. La literatura publicada sobre modelos animales sugiere que la IL-5 y los eosinófilos son parte de una reacción inflamatoria temprana en la zona de tumorigénesis y pueden promover el rechazo de tumores. Sin embargo, otros informes indican que la infiltración de eosinófilos en los tumores puede promover el crecimiento tumoral. Por lo tanto, se desconoce el riesgo de neoplasias malignas en humanos por un anticuerpo contra la IL-5 como el mepolizumab.

La fertilidad masculina y femenina no se vio afectada, dado que no hubo hallazgos histopatológicos adversos sobre los órganos reproductores de los monos cynomolgus que recibieron mepolizumab durante 6 meses con dosis IV de hasta 100 mg/kg una vez cada 4 semanas (aproximadamente 20 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD] con base en el área bajo la curva [AUC]). El desempeño en el apareamiento y la reproducción no se vio afectado en los ratones CD-1 machos ni hembras que recibieron un anticuerpo análogo, que inhibe la actividad de la IL-5 murina, con una dosis IV de 50 mg/kg una vez por semana.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Asma grave

El programa de desarrollo de NUCALA para sujetos con asma incluyó tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo: 1 ensayo de exacerbación y búsqueda de dosis (Ensayo 1, NCT #01000506) y 2 ensayos confirmatorios (Ensayo 2, NCT #01691521 y Ensayo 3, NCT #01691508). En los tres ensayos, el mepolizumab se administró cada 4 semanas como complemento al tratamiento de base. Todos los sujetos continuaron con su tratamiento de base para el asma durante todo el período de los ensayos.

Ensayo de exacerbación y búsqueda de dosis

El Ensayo 1 fue un ensayo de búsqueda de dosis y reducción de exacerbaciones de 52 semanas en sujetos con asma y antecedentes de 2 o más exacerbaciones durante el año anterior, pese al uso regular de corticosteroides inhalados en dosis altas más controladores adicionales con o sin corticosteroides orales. Los sujetos inscritos en este ensayo tenían que haber presentado al menos 1 de los 4 siguientes criterios previamente especificados en los 12 meses anteriores: recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 300 células/mcl, recuento de eosinófilos en esputo igual o mayor al 3%, concentración de óxido nítrico exhalado igual o mayor a 50 ppb, o deterioro del control del asma tras una reducción igual o menor al 25% de los corticosteroides orales/inhalados regulares de mantenimiento. Se evaluaron tres dosis IV de mepolizumab (75, 250 y 750 mg) administradas una vez cada 4 semanas en comparación con placebo. Los resultados de este ensayo y del estudio de farmacodinámica apoyaron la evaluación de mepolizumab 75 mg IV y 100 mg SC en los ensayos subsiguientes [consulte la sección Farmacología clínica (12.2)]. NUCALA no está indicado para uso por vía intravenosa (IV) y debe administrarse únicamente por vía subcutánea (SC).

Ensayos confirmatorios

En los dos ensayos confirmatorios (Ensayos 2 y 3) se estudió a un total de 711 sujetos con asma. En estos 2 ensayos, los sujetos debían tener un recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 150 células/mcl en la selección (en las 6 semanas anteriores a la dosificación) o igual o mayor a 300 células/mcl en los 12 meses anteriores a la inscripción. El criterio de recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 150 células/mcl en la selección se derivó de los análisis exploratorios

de los datos del Ensayo 1. El Ensayo 2 fue un ensayo de 32 semanas con control activo y con placebo en sujetos asmáticos con antecedentes de 2 o más exacerbaciones durante el año anterior pese al uso habitual de corticosteroides inhalados en dosis altas más controladores adicionales con o sin corticosteroides orales. Los sujetos 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 24 semanas de disminución de corticosteroides orales en sujetos con asma que necesitaban corticosteroides orales diariamente además del uso habitual de corticosteroides inhalados en dosis altas más controladores adicionales para mantener el control del asma. En el Ensayo 3, no se requirió que los sujetos hubieran tenido antecedentes de exacerbaciones durante el año anterior. Los sujetos recibieron NUCALA 100 mg (n = 69) o placebo (n = 66) una vez cada 4 semanas durante 24 semanas. El uso basal medio de corticosteroides orales era 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.

En la Tabla 2 se muestran las características basales y demográficas de estos 3 ensayos.

Tabla 2. Características basales y demográficas de los ensayos de asma

	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, media (años)	19	20	19
Sin antecedentes de tabaquismo, n (%)	483 (78)	417 (72)	82 (61)
VEF ₁ basal (l)	1.88	1.82	1.95
VEF ₁ pronosticado como porcentaje (%) del valor basal	60	61	59
Reversibilidad como porcentaje (%) del valor basal	25	27	26
VEF ₁ /CVF basal post-SABA	0.67	0.66	0.66
Recuento medio geométrico de eosinófilos al inicio, células/mcl	250	290	240
Cantidad media de exacerbaciones en el año anterior	3.6	3.6	3.1

VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; SABA = agonista beta₂ de acción corta, CVF = capacidad vital forzada.

Exacerbaciones

El criterio de valoración primario para los Ensayos 1 y 2 fue la frecuencia de exacerbaciones, definidas como un empeoramiento del asma que requiriera el uso de corticosteroides orales/sistémicos y/u hospitalización y/o visitas a la sala de urgencias. Para los sujetos en tratamiento con corticosteroides orales de mantenimiento, una exacerbación que requiriera corticosteroides orales se definió como el uso de corticosteroides orales/sistémicos en una dosis de por lo menos el doble de la dosis existente durante al menos 3 días. En comparación con el placebo, los sujetos que recibieron NUCALA 100 mg o mepolizumab 75 mg IV presentaron significativamente menos exacerbaciones. Además, en comparación con el placebo, con NUCALA 100 mg hubo menos exacerbaciones que requirieron hospitalización y/o visitas a la sala de urgencias y menos exacerbaciones que requirieron hospitalización solamente (Tabla 3).

Tabla 3. Incidencia de exacerbaciones en los Ensayos 1 y 2 de asma (población con intención de tratar)

Ensayo	Tratamiento	Exacerbaciones por año		
		Incidencia	Diferencia	Relación de incidencia (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/visita a la sala de urgencias				
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)

(continuación)

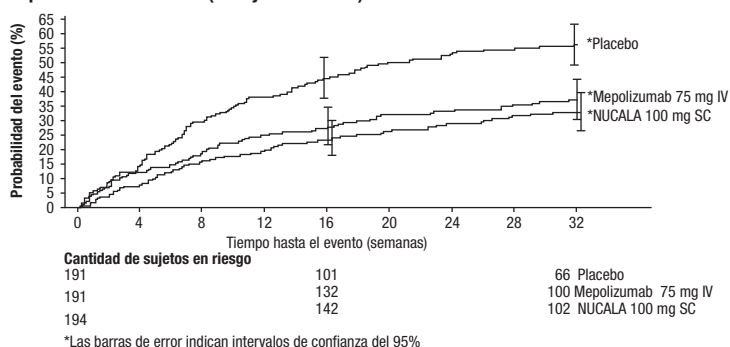
Tabla 3. Incidencia de exacerbaciones en los Ensayos de asma 1 y 2 (población con intención de tratar) (continuación)

Ensayo	Tratamiento	Exacerbaciones por año		
		Incidencia	Diferencia	Relación de incidencia (IC del 95%)
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 = vía intravenosa, SC = vía subcutánea.

En el Ensayo 2, el tiempo hasta la primera exacerbación fue más prolongado para los grupos que recibieron NUCALA 100 mg y mepolizumab 75 mg IV en comparación con placebo (Figura 1).

Figura 1. Curva de incidencia acumulada de Kaplan-Meier para la variable de tiempo hasta la primera exacerbación (Ensayo de asma 2)



Se analizaron los datos del Ensayo 1 para determinar los criterios que podrían identificar a sujetos con probabilidad de beneficiarse del tratamiento con NUCALA. El análisis exploratorio sugirió que un recuento basal de eosinófilos en sangre igual o mayor a 150 células/mcl era un posible predictor de beneficio del tratamiento. El análisis exploratorio de los datos del Ensayo 2 también sugirió que el recuento basal de eosinófilos en sangre (obtenido en las 6 semanas anteriores al inicio de la dosificación) igual o mayor a 150 células/mcl era un posible predictor de la eficacia y mostró una tendencia de mayor beneficio en términos de exacerbaciones a medida que aumentaba el recuento de eosinófilos en sangre. En el Ensayo 2, los sujetos que se inscribieron únicamente con base en el recuento histórico de eosinófilos en sangre igual o mayor a 300 células/mcl en los últimos 12 meses, pero quienes tenían un recuento basal de eosinófilos en sangre menor a 150 células/mcl, prácticamente no tuvieron ningún beneficio en términos de exacerbaciones tras el tratamiento con NUCALA 100 mg en comparación con el placebo.

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

Disminución de los corticosteroides orales

En el Ensayo 3 se evaluó el efecto de NUCALA 100 mg en la disminución del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. El criterio de valoración primario fue la disminución porcentual en la dosis de corticosteroides orales durante las Semanas 20 a la 24 en comparación con la dosis basal, manteniendo a la vez el control del asma. Los sujetos se clasificaron en las siguientes categorías de acuerdo con el cambio en el uso de corticosteroides orales durante el ensayo: disminución de 90% a 100%, disminución de 75% a < 90%, disminución de 50% a < 75%, disminución de > 0% a < 50, y sin mejoría (es decir, ningún cambio, o bien, cualquier aumento o falta de control del asma o retiro del tratamiento). En comparación con el placebo, los sujetos que recibieron NUCALA 100 mg alcanzaron mayores disminuciones en la dosis de corticosteroides orales diarios de mantenimiento, manteniendo a la vez el control del asma. Dieciséis (23%) sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg, en comparación con 7 (11%) del grupo de placebo, tuvieron una disminución de 90% a 100% con su dosis de corticosteroides orales. Veinticinco (36%) sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg, en comparación con 37 (56%) del grupo de placebo, se clasificaron como sin mejoría con respecto a la dosis de corticosteroides orales. Además, el 54% de los sujetos que recibieron NUCALA 100 mg alcanzaron una disminución de al menos un 50% en la dosis diaria de prednisona, en comparación con el 33% de los sujetos que recibieron placebo (IC del 95% para la diferencia: 4%, 37%). También se realizó un análisis exploratorio en el subgrupo de 29 sujetos del Ensayo 3 que tuvieron un recuento basal medio de eosinófilos en sangre de menos de 150 células/mcl en la selección. Cinco (29%) sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg, en comparación con 0 (0%) del grupo de placebo, tuvieron una disminución de 90% a 100% en la dosis. Cuatro (24%) sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg, en comparación con 8 (67%) del grupo de placebo, se clasificaron como sin mejoría con respecto a la dosis de corticosteroides orales. En el Ensayo 3 también se evaluaron los cuestionarios ACQ y SGRQ, y mostraron resultados similares a los del Ensayo 2.

Función pulmonar

En los tres ensayos se midió el cambio con respecto al valor basal en el volumen espiratorio forzado medio en 1 segundo (VEF₁) y los resultados se presentan en la tabla 4. En comparación con el placebo, NUCALA 100 mg no produjo mejorías sistemáticas en el cambio medio con respecto al valor basal en el VEF₁.

Tabla 4. Cambio con respecto al valor basal en el VEF₁ (ml) en Ensayos de asma

Ensayo	Diferencia en comparación con el placebo en el cambio medio con respecto al valor basal en el VEF 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)	N/C

- ^a Dosis = 75 mg intravenosa.
- ^b Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) en la semana 52.
- ^c Dosis = 100 mg por vía subcutánea.
- ^d VEF₁ a la Semana 32.

También se estudió el efecto de mepolizumab en la función pulmonar en un ensayo de 12 semanas, controlado con placebo, en el que se inscribió a pacientes con asma que recibían una dosis moderada de corticosteroides inhalados con evidencia de síntomas y alteración de la función pulmonar. La inscripción no dependió de antecedentes de exacerbaciones ni de un recuento de eosinófilos previamente especificado. El cambio con respecto al valor basal en el VEF₁ a la Semana 12 fue numéricamente menor en los grupos de tratamiento con mepolizumab que en el grupo de placebo.

14.2 Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Se evaluó a un total de 136 sujetos con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, por sus siglas en inglés) en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, de 52 semanas de duración (NCT #02020889). Los sujetos recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas mientras continuaban con su terapia estable de corticosteroides orales. Comenzando en la semana 4, los corticosteroides orales se disminuyeron según el criterio del investigador durante el periodo de tratamiento. Los criterios de valoración co-primarios fueron la duración total acumulada de remisiones durante las 52 semanas del periodo de tratamiento, como lo define la escala de valoración de la actividad en vasculitis [Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)] = 0 (sin vasculitis activa) además de una dosis igual o menor a 4 mg/día de prednisona o prednisolona, y la proporción de sujetos en remisión tanto en la Semana 36 como en la Semana 48 de tratamiento. La BVAS es una herramienta que completa el médico, para evaluar la vasculitis clínicamente activa que es probable que requiera tratamiento, después de descartar otras causas.

En la tabla 5 se muestran las características basales y demográficas de los sujetos en este ensayo.

Tabla 5. Características basales y demográficas de los ensayos de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

	N = 136
Edad media (años)	48.5
Sexo femenino, n (%)	80 (59)
Raza blanca, n (%)	125 (92)
Duración (años) de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, media (DE)	5.5 (4.63)
Historial de más de 1 recaída confirmada en los últimos 2 años, n (%)	100 (74)
Enfermedad refractaria, n (%)	74 (54)
Recurrencia de los síntomas de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, n (%)	68 (50)
Tratamiento de introducción fallido, n (%)	6 (4)
Corticosteroides orales basales ^a dosis diaria (mg), media (rango)	12 (7.5-50)
En tratamiento con inmunosupresores ^b , n (%)	72 (53)

- ^aEquivalente a prednisona o prednisolona.
 - ^b p. ej., azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico.
- EGPA = granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, DE = Desviación estándar.

Remisión

En comparación con el placebo, los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA presentaron un tiempo en remisión acumulado significativamente mayor. En comparación con el placebo, una proporción significativamente mayor de sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA lograron estar en remisión tanto en la Semana 36 como en la Semana 48 (tabla 6). En comparación con el placebo, los resultados de los componentes de la remisión también se muestran en la tabla 6. Además, una cantidad significativamente mayor de sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA lograron la remisión dentro de las primeras 24 semanas y continuaron en remisión el resto del periodo de tratamiento del estudio de 52 semanas (19% para 300 mg de NUCALA en comparación con 1% para placebo; 0 19.7; 95% IC del 2.3, 167.9).

Tabla 6. Remisión y componentes de la remisión en granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

	Remisión (OCS ≤4 mg/día + BVAS = 0)		OCS ≤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 en 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)
≥36 semanas	2 (3)	9 (13)	2 (3)	14 (21)	19 (28)	45 (66)

(continuación)

NUCALA (mepolizumab) para inyección por vía subcutánea

Tabla 6. Remisión y componentes de la remisión en granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (cont.)

	Remisión (OCS ≤4 mg/día + BVAS = 0)		OCS ≤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
Proporción de sujetos tanto en las semanas 36 y 48						
Cociente de probabilidades (mepolizumab/placebo) ^a (IC del 95%)		5.9 (2.7, 13.0)		5.1 (2.5, 10.4)		3.7 (1.8, 7.6)
Sujetos, n (%)	2 (3)	22 (32)	7 (10)	28 (41)	23 (34)	34 (50)
Cociente de probabilidades (mepolizumab/placebo) ^a (IC del 95%)		16.7 (3.6, 77.6)		6.6 (2.6, 17.1)		1.9 (0.9, 4.2)

^aUn cociente de probabilidades > 1 favorece al mepolizumab.

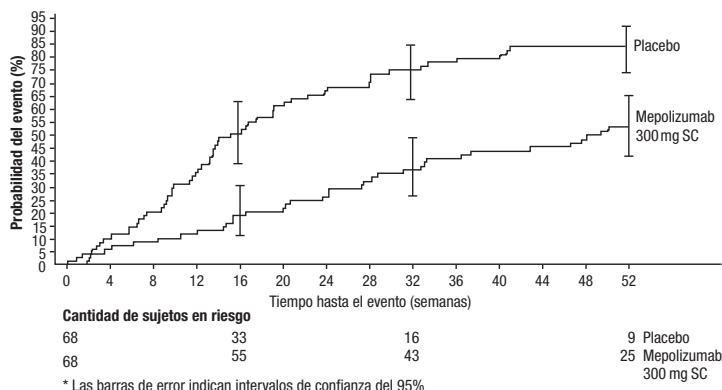
EGPA = granulomatosis eosinofílica con poliangiitis, OCS = corticosteroides orales, BVAS = Valoración de la actividad en vasculitis Birmingham.

Así mismo, se demostró un beneficio estadísticamente significativo para estos criterios de valoración usando la remisión definida como BVAS = 0 más prednisona/prednisona igual o menor a 7.5 mg/día.

Recaída

El tiempo hasta la primera recaída (definida como el empeoramiento relacionado con vasculitis, asma o síntomas senonasaes que requieren un aumento en la dosis de corticosteroides o terapia inmunosupresora u hospitalización) fue significativamente más prolongado para los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA en comparación con placebo, con un cociente de riesgo de 0.32 (IC del 95%: 0.21, 0.5) (figura 2). Además, los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA presentaron una reducción en la tasa de recaída en comparación con sujetos que recibieron placebo (cociente de tasa 0.50; IC del 95%: 0.36, 0.70 para 300 mg de NUCALA en comparación con placebo). La incidencia y la cantidad de los tipos de recaídas (vasculitis, asma, senonasa) fueron numéricamente menores con mepolizumab en comparación con placebo.

Figura 2. Diagrama Kaplan-Meier de tiempo hasta la primera recaída en granulomatosis eosinofílica con poliangiitis



Disminución de los corticosteroides

En comparación con los pacientes que recibieron el placebo durante las semanas 48 a 52 (tabla 7), los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA presentaron una reducción significativamente mayor en la dosis diaria promedio de corticosteroides orales.

Tabla 7. Dosis diaria promedio de corticosteroides orales durante las semanas 48 a la 52 en granulomatosis eosinofílica con poliangiitis

	Cantidad de sujetos (%)	
	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: mepolizumab/placebo ^a		
Cociente de probabilidades ^b		0.20
IC del 95%		0.09, 0.41

^aAnalizado usando un modelo de probabilidades proporcional con covariables del grupo en tratamiento, dosis basal oral de corticosteroides, escala de Valoración de la actividad en vasculitis Birmingham y región.

^bUn cociente de probabilidades < 1 favorece al mepolizumab.

Cuestionario de control del asma 6 (ACQ-6)

El ACQ-6, un cuestionario de 6 elementos que completa el sujeto, se diseñó para medir la idoneidad del control del asma y cambios en el control del asma. La tasa de respuesta en tratamiento del ACQ-6 durante las semanas 48 a la 52 (definida como una disminución en el puntaje de 0.5 o más en comparación con el inicio) fue del 22% para 300 mg de NUCALA y del

16% para el placebo (cociente de probabilidades 1.56; IC del 95%: 0.63, 3.88 para 300 mg de NUCALA en comparación con placebo).

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

NUCALA se suministra en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, para reconstitución e inyección subcutánea en cajas que contienen 1 vial de vidrio de dosis única con sello desprendible. El tapón del vial no se fabrica con látex de caucho natural. NUCALA está disponible en forma de: vial de dosis única de 100 mg (NDC 0173-0881-01).

Conservar a una temperatura inferior a 25 °C (77 °F), No congelar. Almacenar en el envase original para protegerlo de la luz.

17 CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto de información para el paciente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (Información para el paciente).

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han observado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, urticaria, erupción) tras la administración de NUCALA. Indique a los pacientes que se comuniquen con su médico en caso de que lleguen a presentar dichas reacciones.

No indicado para síntomas agudos ni enfermedad deteriorante

Informe a los pacientes que NUCALA no trata los síntomas agudos ni las exacerbaciones agudas de asma. Informe a los pacientes que deberán consultar al médico si el asma sigue sin controlarse o si empeora después de iniciar el tratamiento con NUCALA.

Infecciones oportunistas: herpes zóster

Informe a los pacientes que se han observado infecciones por herpes zóster en pacientes que recibían NUCALA y, cuando sea clínicamente apropiado, infórmeles que deberán considerar vacunarse.

Disminución de la dosis de corticosteroides

Informe a los pacientes que no deben suspender el uso de corticosteroides sistémicos o inhalados excepto bajo la supervisión directa de un médico. Informe a los pacientes que la disminución de la dosis de corticosteroides podría asociarse con síntomas sistémicos de abstinencia y/o podría desenmascarar padecimientos previamente suprimidos por el tratamiento con corticosteroides sistémicos.

Registro de exposición en el embarazo

Informe a las pacientes que existe un registro de exposición en el embarazo que vigila los desenlaces de embarazos en mujeres con asma expuestas a NUCALA durante el embarazo, y que pueden inscribirse en el Registro de exposición en el embarazo llamando al 1-877-311-8972 o visitando el sitio www.mothertobaby.org/asthma [consulte la sección *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o se le han otorgado bajo licencia.

Fabricado por
GlaxoSmithKline LLC
Philadelphia, PA 19112
Licencia de EE. UU. número 1727

Distribuido por:



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2017 GSK group of companies or its licensor.

NCL:3PI

Información para el paciente NUCALA [new-ka' la] (mepolizumab) para inyección por vía subcutánea
<p>¿Qué es NUCALA?</p> <ul style="list-style-type: none"> NUCALA es un medicamento de venta con receta que se utiliza junto con otros fármacos: <ul style="list-style-type: none"> para el tratamiento de mantenimiento del asma en personas de 12 años en adelante, cuyo asma no se puede controlar con sus medicamentos para el asma actuales. NUCALA ayuda a prevenir ataques graves (exacerbaciones) de asma. para el tratamiento de adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (EGPA). NUCALA ayuda a reducir los síntomas y las reanudaciones y puede permitirle a su proveedor de servicios de salud disminuir su medicamento con corticosteroides orales. Los medicamentos como NUCALA reducen los eosinófilos en sangre. Los eosinófilos son un tipo de glóbulo blanco que puede contribuir al asma. NUCALA no se utiliza para tratar problemas respiratorios repentinos que se producen con el asma. <p>Se desconoce si NUCALA es seguro y eficaz en niños menores de 12 años con asma grave.</p> <p>Se desconoce si NUCALA es seguro y eficaz en niños y adolescentes menores de 18 años con EGPA.</p> <p>No use NUCALA si usted es alérgico a mepolizumab o a cualquiera de los ingredientes de NUCALA. Consulte la lista completa de ingredientes de NUCALA al final de este folleto.</p>

Antes de recibir NUCALA, infórmele a su proveedor de atención de salud todas sus afecciones, incluso si usted:

- tiene una infección parasitaria (helmintosis).
- está tomando medicamentos corticosteroides orales o inhalados. **No** deje de utilizar sus medicamentos corticosteroides a menos que se lo indique su proveedor de servicios de salud. Esto podría ocasionar que vuelvan a aparecer otros síntomas que el medicamento corticosteroide estuviera controlando.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si NUCALA podría dañar al bebé en gestación.
 - **Registro de embarazos.** Existe un registro de embarazos para mujeres con asma que reciben NUCALA mientras están embarazadas. El objetivo del registro es recopilar información acerca de su salud y la de su bebé. Puede hablar con su proveedor de servicios de salud sobre cómo participar en este registro o puede obtener más información e inscribirse llamando al 1-877-311-8972 o visitando el sitio www.mothersbaby.org/asthma.
- está amamantando o planea amamantar. Usted y su proveedor de servicios de salud deberán decidir si utilizará NUCALA mientras amamanta. No debe hacer ambas cosas sin antes hablar con su proveedor de servicios de salud.
- Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que utilice, incluidos sus medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.
- No deje de utilizar sus otros medicamentos a menos que se lo indique su proveedor de atención de salud.

¿Cómo voy a recibir NUCALA?

- Un proveedor de atención de salud le inyectará NUCALA debajo de la piel (de forma subcutánea) cada 4 semanas.
- Su proveedor de servicios de salud le recetará la dosis adecuada para usted, según la afección que se esté tratando.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NUCALA?

NUCALA puede provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluida la anafilaxia.** Pueden ocurrir reacciones alérgicas graves después de que reciba su inyección de NUCALA. En ocasiones, pueden ocurrir reacciones alérgicas horas o días después de que recibe una dosis de NUCALA. Comuníquese de inmediato con su proveedor de servicios de salud o busque inmediatamente atención médica de urgencia si tiene alguno de los siguientes síntomas de reacción alérgica:
 - hinchazón del rostro, la boca y la lengua
 - problemas para respirar
 - desfallecimiento, mareo, sensación de desvanecimiento (presión arterial baja)
 - erupción
 - urticaria
- **infecciones por herpes zóster.** Se han presentado infecciones por herpes zóster, que pueden provocar culebrilla, en personas que recibieron NUCALA.

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 de inyección), dolor de espalda y debilidad (fatiga).

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NUCALA.

Póngase en contacto con su médico para recibir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de NUCALA

A veces se recetan medicamentos para propósitos distintos a los indicados en el prospecto de información para el paciente. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención de salud información sobre NUCALA que está escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de NUCALA?

Principio activo: mepolizumab.

Ingredientes inactivos: polisorbato 80, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y sacarosa.



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

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o se le han otorgado bajo licencia.

Fabricado por:
GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19112, Licencia de EE. UU. número 1727

Distribuido por:
GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709

©2017 GSK group of companies or its licensor.

NCL:3PIL