



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº **5107**

BUENOS AIRES, **18 MAY 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-345-16-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto NUCALA / MEPOLIZUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 5107

que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto NUCALA para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos.; 3) que en atención a que se trata de una nueva entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado y autorizado por expediente 1-47-5772-16-2 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avances, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 4) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 2) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 5107

toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto NUCALA / MEPOLIZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº

5107

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos correspondientes.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NUCALA y nombre genérico MEPOLIZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

5107

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los rótulos, prospectos e información para el paciente que obran a fojas 4522, 4523 y 4524 para rótulos de envase primario, desglosándose las fojas 4522; fojas 4525, 4526 y 4527 para rótulos de envase secundario, desglosándose las fojas 4525; fojas 4528 a 4537, 4541 a 4550 y 4554 a 4563 para prospectos, desglosándose las fojas 4528 a 4537; fojas 4538 a 4540, 4551 a 4553 y 4564 a 4566 para información para el paciente; desglosándose las fojas 4538 a 4540.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GLAXOSMITHKLINE S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado mediante Expediente 1-47-5772-16-2.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

5 1 0 7

comercialización del producto por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 9º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente Disposición será de 5 (CINCO) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 10º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, Anexo, rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-345-16-2

DISPOSICIÓN N°

mdg

5 1 0 7


Dr. ROBERTO LEDO
Subadministrador Nacional
ANMAT

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº 58372

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NUCALA

Nombre Genérico (IFA/s): MEPOLIZUMAB

Entidad Molecular nueva: Si

Concentración: 100 mg / vial

Fórmula farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica
o porcentual**

El producto terminado se presenta en viales conteniendo:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
Mepolizumab	144 [#]	mg



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Sacarosa	197-256.8	mg
Fosfato de sodio dibásico heptahidrato	8.82-11.47	mg
Polisorbato 80	0.82-1.07	mg
Acido clorhídrico	c.s. para ajustar pH	mg
Agua para Inyectables	1.92	ml

* El producto contiene 144 mg/vial; el valor declarado es de 100 mg/vial basado en un volumen extraíble de 1.0 ml seguido de la reconstitución del liofilizado. Un exceso de llenado del 44% permite un volumen de retirada de 1.0 ml después de la reconstitución con 1.2 ml de agua para inyectables. Este volumen representa una concentración final de 100 mg/ml. No se incluyen los excedentes.

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s

Activos/s: Biotecnológico

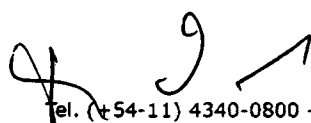
Envase Primario: vial de vidrio transparente tipo I, sellados con tapones de goma y asegurados con sellos de aluminio que tienen tapas de plástico de fácil apertura.

Contenido por envase primario: vial conteniendo polvo liofilizado estéril de mepolizumab (100 mg/vial).

Presentaciones: Envases conteniendo 1 vial de polvo liofilizado estéril y envases conteniendo 3 viales de polvo liofilizado estéril.

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Vial sin abrir; Almacenar debajo de 25 °C. No congelar. Proteger de la luz. Conservar en el envase original hasta la utilización. Solución reconstituida: Después de la reconstitución con Agua para Inyectables el producto es estable hasta 8 horas cuando se almacena a menos de 30°C. No congelar. Durante la administración no es necesario protegerlo de la luz.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Vía/s de administración: Polvo liofilizado para solución inyectable.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma eosinofílica severa en pacientes de 12 años o más.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- GlaxoSmithKline LLC, River Road 893, Pensilvania, Conshohocken, Estados Unidos. Fabricante del Ingrediente Farmacéutico Activo.
- GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. Strada Provinciale Asolana, 90, Parma, San Polo di Torrile, Italia. Fabricación, control de calidad y liberación del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO

- GlaxoSmithKline Argentina S.A., Carlos Casares 3690, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Importación, almacenamiento y liberación local.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de emisión del mismo.

Expediente N° 1-47-1110-345-16-2

DISPOSICIÓN N°

5 1 0 7


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A. N. M. A. T.


Tel.: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

NUCALA®
MEPOLIZUMAB 100 mg/ml
Polvo liofilizado para solución inyectable

5107
18 MAY 2017

1 Vial=1ml (100 mg/ml)

Almacenar debajo de 25°C. No congelar. Proteger de la luz. Conservar en el envase original hasta la utilización.

Vía Subcutánea.
GlaxoSmithKline.

Certificado N°
Lote / vencimiento:

Logo GlaxoSmithKline

Cor


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

510



NUCALA®
MEPOLIZUMAB 100 mg/ml
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta

Industria Italiana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial¹ de NUCALA® 100 mg contiene:

Mepolizumab 144 mg²; sacarosa 197-256.8 mg; fosfato de sodio dibásico heptahidrato 8.82-11.47 mg; polisorbato 80 0.82-1.07 mg; ácido clorhídrico³ c.s. para ajustar el pH; agua para inyectables⁴ c.s.p. 1.92 ml.

1. Los valores mínimos y máximos por vial se proporcionan para los excipientes.
2. El producto contiene 144 mg / vial; el valor declarado es de 100 mg / vial que se basa en un volumen extraíble de 1,0 ml seguido de la reconstitución del liofilizado. Un exceso de llenado del 44% permite un volumen de retirada de 1,0 ml después de la reconstitución con 1,2 ml de agua para inyectables. Este volumen representa una concentración final de 100 mg / ml. No se incluyen los excedentes.
3. Cantidad suficiente para ajustar el pH.
4. El agua para inyección desaparece durante el proceso de liofilización. El volumen de llenado del granel del ingrediente activo por vial es de aproximadamente 1,92 ml antes de la liofilización; se determina por peso de llenado del granel del ingrediente activo, que es ajustado de acuerdo a la concentración de proteína inicial del granel del ingrediente activo- mepolizumab-. El volumen de llenado del granel del ingrediente activo puede variar entre 1,65 y 2.14 ml. Las cantidades de excipientes por vial podrían variar en consecuencia.

Posología: Según indicación médica.

Vía Subcutánea.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar debajo de 25°C. No congelar. Proteger de la luz.
Conservar en el envase original hasta la utilización.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD)
Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote / vencimiento:

(*) Envases conteniendo un vial de polvo liofilizado estéril y envases conteniendo 3 viales de polvo liofilizado estéril.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasseria
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



5107

PROYECTO DE PROSPECTO

NUCALA® MEPOLIZUMAB 100 mg/ml Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Italiana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial¹ de NUCALA® 100 mg contiene:

Mepolizumab 144 mg²; sacarosa 197-256.8 mg; fosfato de sodio dibásico heptahidrato 8.82-11.47 mg; polisorbato 80 0.82-1.07 mg; ácido clorhídrico³ c.s. para ajustar el pH; agua para inyectables⁴ c.s.p. 1.92 ml.

1. Los valores mínimos y máximos por vial se proporcionan para los excipientes.

2. El producto contiene 144 mg / vial; el valor declarado es de 100 mg / vial que se basa en un volumen extraíble de 1,0 ml seguido de la reconstitución del liofilizado. Un exceso de llenado del 44% permite un volumen de retirada de 1,0 ml después de la reconstitución con 1,2 ml de agua para inyectables.

Este volumen representa una concentración final de 100 mg / ml. No se incluyen los excedentes.

3. Cantidad suficiente para ajustar el pH.

4. El agua para inyección desaparece durante el proceso de liofilización.

El volumen de llenado del granel del ingrediente activo por vial es de aproximadamente 1,92 ml antes de la liofilización; se determina por peso de llenado del granel del ingrediente activo, que es ajustado de acuerdo a la concentración de proteína inicial del granel del ingrediente activo- mepolizumab- El volumen de llenado del granel del ingrediente activo puede variar entre 1,65 y 2.14 ml. Las cantidades de excipientes por vial podrían variar en consecuencia.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidores de interleucinas (código ATC: L04AC06).

INDICACIONES

NUCALA® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma eosinofílica severa en pacientes de 12 años o más.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), dirigido contra la interleucina 5 humana (IL-5) con elevada afinidad y especificidad. La IL-5 es la principal citocina responsable del crecimiento y diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab inhibe la actividad biológica de la IL-5 con potencia nanomolar mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo del receptor de IL-5 que se expresa en la superficie celular de los eosinófilos, inhibiendo así la señalización de la IL-5 y disminuyendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos.

Propiedades farmacodinámicas

En estudios clínicos, se observó de manera constante la disminución de los eosinófilos sanguíneos después del tratamiento con mepolizumab. La magnitud y duración de esta disminución fue dependiente de la dosis. Después de la administración subcutánea de una dosis de 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas, los eosinófilos sanguíneos disminuyeron hasta una media geométrica del recuento de 40 células/ μ l. esto se corresponde con una media geométrica de reducción de 84% en comparación con el placebo. Esta magnitud de disminución se observó dentro de las 4 semanas del tratamiento.

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento y en consonancia con las propiedades potencialmente inmunogénicas de la terapéutica con proteínas y péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra mepolizumab después del tratamiento. En total, 15/260 (6%) de los sujetos tratados con una dosis de 100 mg administrada por vía subcutánea desarrollaron anticuerpos anti-mepolizumab después de haber recibido al menos una dosis de mepolizumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en un sujeto que recibió mepolizumab. Los anticuerpos anti-mepolizumab no influyeron de manera discernible sobre la farmacocinética o la farmacodinámica del tratamiento con mepolizumab en la mayoría de los pacientes y no se observaron evidencias de una correlación entre los títulos de anticuerpos y el cambio en el nivel de eosinófilos.

ON

5102



Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración subcutánea en sujetos con asma moderada/severa, el mepolizumab exhibió una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis en un rango de dosis de 12.5 mg a 250 mg.

Absorción

Después de la administración subcutánea a sujetos sanos o pacientes con asma, el mepolizumab se absorbió lentamente, con una mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) que varió entre 4 y 8 días. Después de una administración subcutánea única en el abdomen, el muslo o el brazo en sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta de mepolizumab fue de 64%, 71% y 75%, respectivamente. En pacientes con asma, la biodisponibilidad absoluta de mepolizumab administrado por vía subcutánea en el brazo fue de 74-80%. Después de administraciones subcutáneas repetidas cada 4 semanas se produce una acumulación al doble, aproximadamente, en el estado de equilibrio.

Distribución

Después de la administración intravenosa única de mepolizumab a pacientes con asma, el volumen de distribución medio es de 55 a 85 ml/kg.

Metabolismo

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

Eliminación

Después de la administración intravenosa única de mepolizumab a pacientes con asma, el clearance sistémico medio varió entre 1,9 a 3,3 ml/día/kg, con una vida media terminal de 20 días aproximadamente. Después de la administración subcutánea de mepolizumab, la vida media terminal ($t_{1/2}$) varió entre 16 y 22 días. En el análisis farmacocinético de la población, el clearance sistémico calculado de mepolizumab fue de 3,1 ml/día/kg.

Poblaciones especiales de pacientes

La farmacocinética de la población de mepolizumab se analizó para evaluar los efectos de las características demográficas. Los análisis de estos datos limitados sugieren que no se requieren ajustes de dosis por raza o género.

Pacientes ancianos (> 65 años de edad)

No se realizaron estudios formales en pacientes ancianos. Sin embargo, en el análisis farmacocinético de la población no se observaron indicios de un efecto de la edad (12 a 82 años) sobre la farmacocinética de mepolizumab.

Disfunción renal

No se realizaron estudios formales para investigar el efecto de la disfunción renal sobre la farmacocinética de mepolizumab. Sobre la base de análisis farmacocinéticos de población, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con valores de clearance de creatinina entre 50-80 ml/min. Se dispone de datos limitados en pacientes con valores de clearance de creatinina <50 ml/min.

Disfunción hepática

No se realizaron estudios formales para investigar el efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de mepolizumab. Debido a que mepolizumab es degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, no limitadas al tejido hepático, es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto sobre la eliminación del mepolizumab.

Estudios clínicos

La eficacia de mepolizumab en el tratamiento de un grupo seleccionado de pacientes con asma eosinofílica severa se evaluó en 3 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos de 24 a 52 semanas de duración, en pacientes de 12 años o más. Estos estudios fueron diseñados para evaluar la eficacia de mepolizumab administrado una vez cada 4

Handwritten signature

5107



semanas por inyección subcutánea o intravenosa en pacientes con asma eosinofílica severa que no estaba controlada con el estándar de atención habitual (por ejemplo, corticosteroides inhalados, corticosteroides orales, corticosteroides inhalados y agonistas adrenérgicos beta₂ de acción prolongada combinados, modificadores de leucotrienos, agonistas adrenérgicos beta₂ de acción corta).

Estudios controlados con placebo

En el MEA112997, un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, de 52 semanas de duración en 621 pacientes, los resultados demostraron que mepolizumab (75 mg, 250 mg o 750 mg) redujo significativamente las exacerbaciones de asma cuando se administró por vía intravenosa en comparación con el placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el efecto entre las 3 dosis estudiadas. Los recuentos de eosinófilos mayores o iguales a 150 células/μl en la selección o eosinófilos sanguíneos ≥300 células/μl en los últimos 12 meses predijeron a los sujetos que se beneficiarían más con el tratamiento con mepolizumab. Los resultados de este estudio se utilizaron para determinar la selección de la dosis para los estudios que utilizaran mepolizumab administrado por vía subcutánea. El mepolizumab no está indicado para el uso intravenoso y sólo debe administrarse por vía subcutánea.

Disminución de las exacerbaciones (MEA115588)

MEA115588 fue un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, que evaluó la eficacia y seguridad de mepolizumab como tratamiento adicional al tratamiento habitual en 576 pacientes con asma eosinofílica severa. El estudio evaluó la frecuencia de exacerbaciones de asma clínicamente significativas, definidas como agravamiento del asma que requirió corticosteroides orales/sistémicos, hospitalización y/o consultas a un departamento de urgencias.

Los pacientes tenían 12 años de edad o más, con antecedentes de dos exacerbaciones asmáticas o más en los últimos 12 meses y que no estaban controlados con sus tratamientos farmacológicos contra el asma habituales (es decir, corticosteroides inhalados en altas dosis en combinación con al menos otro fármaco para control, tales como agonistas adrenérgicos beta₂ de acción prolongada o antagonistas del receptor de leucotrienos). Se permitió que los pacientes recibieran tratamiento con corticosteroides orales y que continuaran con su medicación antiasmática habitual durante el estudio, el asma eosinofílica severa se definió como eosinófilos en sangre periférica ≥ a 150 células/μl dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización (primera dosis) o eosinófilos en sangre ≥ a 300 células/μl en los últimos 12 meses anteriores a la aleatorización.

Los pacientes recibieron tratamiento con mepolizumab 100 mg administrado por vía subcutánea (SC), mepolizumab 75 mg administrado por vía intravenosa (IV) o placebo una vez cada 4 semanas durante 32 semanas.

El criterio de valoración primario, la disminución de la frecuencia de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas, fue estadísticamente significativo (p<0,001). La Tabla 1 presenta los resultados del criterio de valoración primario y secundario del estudio MEA115588.

Tabla 1: Resultados de los criterios de valoración primarios y secundarios en la Semana 32 en la población con Intención de Tratamiento (MEA115588)

	Mepolizumab (100 mg SC) N= 194	Placebo N= 191
Criterio de valoración primario		
Frecuencia de exacerbaciones clínicamente significativas		
Tasa anual de exacerbaciones	0,83	1,74
Porcentaje de disminución Cociente de tasas (IC 95%)	53% 0,47 (0,35, 0,64)	-
Valor de p	<0,001	
Criterios de valoración secundarios		

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

5107



Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalizaciones/consultas a la sala de emergencias		
Tasa anual de exacerbaciones	0,08	0,20
Porcentaje de disminución Cociente de tasas (IC 95%)	61% 0,39 (0,18, 0,83)	-
Valor de p	0,015	
Frecuencia de exacerbaciones que requirieron hospitalización		
Tasa anual de exacerbaciones	0,03	0,10
Porcentaje de disminución Cociente de tasas (IC 95%)	69% 0,31 (0,11, 0,91)	-
Valor de p	0,034	
VEF₁ (ml) previo al broncodilatador en la Semana 32		
Media de cambio desde la medición basal (EE)	183 (31,1)	86 (31,4)
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	98	
IC 95%	11, 184	
Valor de p	0,028	
Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) en la Semana 32		
Media de cambio desde la medición basal (EE)	-16,0 (1,13)	-9,0 (1,16)
Diferencia (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
IC 95%	-10,2, -3,8	
Valor de p	<0,001	

Disminución de corticosteroides orales (MEA115575)

El estudio MEA115575 evaluó el efecto de mepolizumab 100 mg por vía subcutánea sobre la disminución del uso de corticosteroides orales de mantenimiento a la vez que se mantenía el control del asma en sujeto con asma eosinofílica severa que eran dependientes de los corticosteroides sistémicos. Los pacientes tenían un recuento de eosinófilos en sangre periférica $\geq 300/\mu\text{l}$ en los 12 meses anteriores a la selección o un recuento de eosinófilos en sangre periférica $\geq 150/\mu\text{l}$ en la medición basal. Se administró a los pacientes tratamiento con mepolizumab o placebo una vez cada 4 semanas durante el período de tratamiento. La dosis de corticosteroides orales se redujo cada 4 semanas durante la fase de disminución de los corticosteroides orales (Semanas 4 – 20), mientras se mantenía el control del asma. Durante el estudio, los pacientes continuaron con su tratamiento antiasmático de base (es decir, corticosteroides inhalados en altas dosis en combinación con al menos otro fármaco de control, tales como agonistas adrenérgicos beta₂ de acción prolongada o antagonistas del receptor de leucotrienos).

Este estudio incluyó en total a 135 pacientes: media de edad de 50 años, 55% mujeres, 48% habían estado recibiendo tratamiento con esteroides orales durante al menos 5 años y recibían una dosis media basal equivalente de prednisona de aproximadamente 13 mg por día. El criterio de valoración primario fue la disminución de la dosis diaria de corticosteroides orales (semanas 20-24) a la vez que se mantenía el control del asma en comparación con pacientes tratados con placebo (ver Tabla 2).

Car

Tabla 2: Resultados de los criterios de valoración primarios y secundarios en la población con Intención de Tratamiento (MEA115575).

	Mepolizumab (100 mg SC) N= 69	Placebo N= 66
Criterio de valoración primario		
Porcentaje de disminución de los corticosteroides orales desde la evaluación basal en las semanas 20-24 (%)		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
Sin disminución de los corticosteroides orales /falta de control del asma / retiro del tratamiento	25 (36%)	37 (56%)
Cociente de probabilidades (IC 95%)	2,39 (1,25, 4,56)	
Valor de p	0,008	
Criterios de valoración secundarios		
Disminución de la dosis diaria de corticosteroides orales (%)		
Disminución de al menos 50%	37 (54%)	22 (33%)
Cociente de probabilidades (IC 95%)	2,26 (1,10, 4,65)	
Valor de p	0,027	
Disminución de la dosis diaria de corticosteroides orales (%)		
A ≤5 mg/día	37 (54%)	21 (32%)
Cociente de probabilidades (IC 95%)	2,45 (1,12, 5,37)	
Valor de p	0,025	
Disminución de la dosis diaria de corticosteroides orales		
A 0 mg/día	10 (14%)	5 (8%)
Cociente de probabilidades (IC 95%)	1,67 (0,49, 5,75)	
Valor de p	0,414	
Mediana del porcentaje de disminución de la dosis diaria de corticosteroides orales		
Mediana % de disminución desde la medición basal (IC 95%)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Mediana de la diferencia (IC 95%)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
Valor de p	0,007	

Además, la calidad de vida relacionada con la salud se midió con el SGRQ. En la Semana 24 se observó una mejoría significativa en el puntaje medio del SGRQ para mepolizumab en comparación con el placebo: -5,8 (IC 95%: -10,6,-1,0; P=0,019). En la Semana 24, la proporción de sujetos con una disminución clínicamente significativa del puntaje del SGRQ (definida como

ch

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Spasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

una disminución de al menos 4 unidades desde la evaluación basal) fue mayor para mepolizumab (58%, 40/69) que para el placebo (41%, 27/66).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

NUCALA® debe ser administrado por un profesional de la salud.

Después de la reconstitución, **NUCALA®** solo debe administrarse por inyección subcutánea (por ejemplo, brazo, muslo o abdomen) (ver *Uso y manipulación*).

Poblaciones

Adultos y adolescentes (12 años o más)

La dosis recomendada es 100 mg de mepolizumab administrada por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños (hasta 12 años)

No se ha establecido la eficacia y seguridad de mepolizumab en niños menores de 12 años.

Ancianos (65 años o más)

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes de 65 años o más (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes**).

Disfunción renal

Es improbable que se requieran ajustes de las dosis en pacientes con disfunción renal (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes**).

Disfunción hepática

Es improbable que se requieran ajustes de las dosis en pacientes con disfunción hepática (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes**).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al mepolizumab o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

NUCALA® no debe utilizarse para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas.

Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con el asma o exacerbaciones durante el tratamiento con **NUCALA®**. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si su asma permanece sin control o se agrava después del comienzo del tratamiento con **NUCALA®**. No se recomienda la discontinuación brusca de los corticosteroides después del comienzo del tratamiento con **NUCALA®**. Las disminuciones de las dosis de corticosteroides, si fueran necesarias, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Reacciones de hipersensibilidad y a la administración

Se produjeron reacciones sistémicas agudas y tardías, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipertensión) después de la administración de **NUCALA®**. Estas reacciones se producen generalmente unas horas después de la administración, pero en algunos casos tuvieron un comienzo tardío (es decir, días).

Infecciones parasitarias

Los eosinófilos pueden participar en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos fueron excluidos de la participación en el programa clínico. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos, deben tratarse antes del tratamiento con **NUCALA®**. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con **NUCALA®** y no responden al tratamiento antihelmíntico se debe considerar la discontinuación temporaria del **NUCALA®**.

Interacciones

No se realizaron estudios formales de interacciones con **NUCALA®**.

02

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogénesis/mutagénesis

Debido a que NUCALA® es un anticuerpo monoclonal, no se realizaron estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad.

Toxicidad reproductiva

Fertilidad

No se observó alteración de la fertilidad en un estudio de fertilidad y toxicidad reproductiva general en ratones realizado con un anticuerpo análogo que inhibe a la IL-5 en ratones. Este estudio no incluyó una evaluación de la camada o de la función de los animales F1.

Embarazo

En monos, el mepolizumab no tuvo efecto sobre el embarazo ni sobre el desarrollo embrionario y postnatal (incluyendo la función inmunitaria) de las crías. No se realizaron exámenes para determinar malformaciones internas o esqueléticas. Los datos en monos cynomolgus demuestran que el mepolizumab atraviesa la placenta. Las concentraciones de mepolizumab fueron aproximadamente 2,4 veces más elevadas en las crías lactantes que en las madres, varios meses después del parto y no afectaron a su sistema inmunitario.

Toxicología y farmacología en animales

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica o estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos. La administración intravenosa y subcutánea a monos se asoció con disminuciones de los recuentos de eosinófilos periféricos y pulmonares, sin hallazgos toxicológicos.

Los eosinófilos se asociaron con respuestas del sistema inmunitario a algunas infecciones por parásitos. Los estudios realizados en ratones tratados con anticuerpos anti-IL-5 o con deficiencia genética de IL-5 o eosinófilos no revelaron alteración de la capacidad para eliminar infecciones parasitarias.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no revelaron efectos adversos del tratamiento con anti-IL5 sobre la fertilidad (ver ***Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad***).

Embarazo

Se desconoce el efecto del NUCALA® sobre el embarazo humano. En estudios en animales no se observaron efectos relacionados sobre el desarrollo embrionario o postnatal (ver ***Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad***).

NUCALA® debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No hay datos sobre la excreción de NUCALA® en la leche humana. Sin embargo, mepolizumab se excretó en la leche de monos cynomolgus en concentraciones que fueron menores que el 0,5% de las detectadas en el plasma.

Se debe decidir si suspender la lactancia o el tratamiento con NUCALA®, teniendo en cuenta la importancia del amamantamiento para el niño y la importancia del fármaco para la madre.

Incompatibilidades

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias:

No se realizaron estudios para investigar el efecto de NUCALA® sobre el desempeño al conducir vehículos u operar maquinarias. No debería esperarse un efecto prejudicial sobre tales actividades a partir de la farmacología o el perfil de reacciones adversas del NUCALA®.

REACCIONES ADVERSAS

5107



Datos de estudios clínicos

La seguridad de NUCALA® se estudió en un programa de desarrollo clínico en el asma eosinofílica severa que incluyó 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron NUCALA® subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) o placebo durante los estudios clínicos de 24-52 semanas de duración. En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas asociadas con NUCALA® 100 mg administrado por vía subcutánea (n=263).

La frecuencia de las reacciones adversas se define según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis Infección del tracto respiratorio inferior Infección de la vía urinaria	Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eczema	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección*	Frecuente Frecuente

* Los síntomas más frecuentes asociados con las inyecciones subcutáneas incluyeron: dolor, eritema, tumefacción, prurito y ardor.

Notificación de reacciones adversas sospechadas

Es importante notificar reacciones adversas sospechadas con el medicamento tras su comercialización. Ello permite un seguimiento continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las reacciones adversas sospechadas a la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. (011) 4725-8900.

Uso y manipulación

NUCALA® se provee como polvo liofilizado en un vial para un solo uso para inyección subcutánea solamente. NUCALA® no contiene conservantes por lo tanto, la reconstitución debe realizarse en condiciones asépticas y por un profesional de la salud.

Instrucciones para la reconstitución

1. Reconstituir NUCALA® polvo liofilizado en el vial con 1,2 ml de agua estéril para inyectables, preferiblemente utilizando una jeringa de 2 a 3 ml y una aguja 21G. La solución reconstituida contendrá una concentración de 100 mg/ml de mepolizumab.
2. El agua estéril para inyectable debe dirigirse verticalmente al centro del liofilizado. Dejar que el vial repose a temperatura ambiente durante la reconstitución, girándolo suavemente durante 10 segundos, con movimientos circulares en intervalos de 15 segundos, hasta que se disuelva el polvo.

Nota: No agite la solución reconstituida durante el procedimiento porque esto podría conducir la formación de espuma o precipitación. La reconstitución se completa en 5 minutos después de agregar el agua estéril para inyectable, pero podría requerirse más tiempo.

3. Si se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánica (un agitador orbital) para reconstituir NUCALA®, la reconstitución puede realizarse a 450 rpm durante no más de 10 minutos. Alternativamente, es aceptable la reconstitución a 1000 rpm durante no más de 5 minutos.
4. Tras la reconstitución, y antes de usar NUCALA® inspeccionar visualmente la solución reconstituida para determinar presencia de partículas y la transparencia. La solución debe



ser límpida a opalescente e incolora a amarillo o marrón claro, sin partículas visibles. Sin embargo, es de esperar que se formen pequeñas burbujas de aire y son aceptables. Si se observan partículas en la solución o si ésta es turbia o lechosa, debe descartarse.

5. Si la solución reconstituida de **NUCALA®** no se utiliza de inmediato:
- Almacenar a menos de 30°C.
 - Descartar si no se utiliza en 8 horas después de la reconstitución.
 - No mezclar con otros medicamentos.
 - No congelar.

Administración

1. Para la administración subcutánea debe utilizarse preferiblemente una jeringa de polipropileno de 1 ml con una aguja descartable 21G a 27G x 0,5 pulgadas (13 mm).
2. Inmediatamente antes de la administración, retirar 1 ml de **NUCALA®** reconstituido. **No agitar** la solución reconstituida de **NUCALA®** durante el procedimiento porque podría conducir a la formación de espuma o precipitación.
3. Administrar la inyección de 1 ml (equivalente a 100 mg de mepolizumab) por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen.

Todo producto medicinal no utilizado o material de desecho debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En un estudio clínico se administraron dosis únicas de hasta 1500 mg por vía intravenosa a pacientes con enfermedad eosinofílica sin evidencias de toxicidad relacionada con la dosis.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para la sobredosis de **NUCALA®**. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de sostén, con controles adecuados, según sea necesario.

El manejo adicional debe realizarse de acuerdo con la indicación clínica o según la recomendación del centro nacional de intoxicaciones, si estuviese disponible.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo un vial de polvo liofilizado estéril y envases conteniendo 3 viales de polvo liofilizado estéril.

CONSERVACIÓN

Vial sin abrir

Almacenar debajo de 25°C.

No congelar. Proteger de la luz. Conservar en el envase original hasta la utilización.

Solución reconstituida

Después de la reconstitución con Agua para Inyectables el producto es estable hasta 8 horas cuando se almacena a menos de 30°C.

No congelar.

Durante la administración no es necesario protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

3 1 0 2

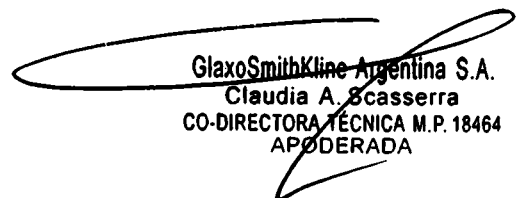


INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE
GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS 03/ IPI 03

Fecha de última revisión:/..../..... Disp. N°

CS


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



5107

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

NUCALA® **MEPOLIZUMAB 100 mg** Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto – punto 4").

Contenido del prospecto:

1. Qué es **NUCALA®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren **NUCALA®**
3. Cómo administrar **NUCALA®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **NUCALA®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NUCALA® y para qué se utiliza

NUCALA® contiene la sustancia activa mepolizumab, un anticuerpo monoclonal. Mepolizumab es un tipo de proteína diseñada para reconocer una sustancia diana específica en el cuerpo. Perteneció a un grupo de medicamentos llamados "Inhibidores de interleucinas" (usados para el mantenimiento del asma eosinofílica severa). Está indicado para el tratamiento de mantenimiento adicional del asma eosinofílica severa en pacientes de 12 años o más.

2. Qué necesita saber antes de administrar NUCALA®

No use NUCALA®

- si es alérgico al mepolizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver "Contenido del prospecto – punto 6").

Consulte con su médico si piensa que esto le aplica.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar NUCALA®.

Reacciones alérgicas y en el lugar de la inyección

Los medicamentos de este tipo (*anticuerpos monoclonales*) pueden causar reacciones alérgicas sistémicas agudas y tardías cuando se inyectan en el cuerpo (ver sección 4, "Posibles efectos adversos").

Si ha tenido alguna vez una reacción similar a cualquier inyección o medicamento,

Consulte con su médico antes de que le administren NUCALA®.

Infecciones parasitarias

NUCALA® puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección parasitaria, se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con **NUCALA®**.

Consulte con su médico si piensa que alguna de estas circunstancias le aplican.

Niños y adolescentes

El uso de este medicamento no está indicado en niños o adolescentes menores de 12 años de edad.

Uso de NUCALA® con otros medicamentos



Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Otros medicamentos para el asma

Una vez que haya comenzado el tratamiento con **NUCALA®**, **no deje de tomar sus medicamentos para prevenir el asma de forma repentina**. Estos medicamentos (especialmente los llamados *corticosteroides*) deben dejar de tomarse gradualmente, bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a **NUCALA®**.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o planea quedar embarazada, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **NUCALA®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900. Se desconoce si los componentes de **NUCALA®** pueden pasar a la leche materna. **Si está en periodo de lactancia, debe consultar con su médico** antes de utilizar **NUCALA®**.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con **NUCALA®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Conducción y uso de máquinas

No se realizaron estudios para investigar el efecto de **NUCALA®** sobre el desempeño al conducir vehículos u operar maquinarias. No debería producirse un efecto perjudicial sobre tales actividades a partir de la farmacología o el perfil de reacciones adversas de **NUCALA®**.

3. Cómo tomar NUCALA®

NUCALA® le será administrado por su médico, enfermero o profesional de la salud mediante una inyección justo bajo su piel (inyección subcutánea).

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg. Se le administrará una inyección cada cuatro semanas.

Si olvidó una dosis de NUCALA®

Contacte a su médico tan pronto como le sea posible.

Si interrumpe el tratamiento con NUCALA®

No deje de recibir inyecciones de **NUCALA®** a menos que su médico se lo indique. Interrumpir o detener el tratamiento con **NUCALA®** puede causar que los síntomas y los ataques de asma vuelvan a aparecer.

Avisé a su médico si los síntomas de su asma empeoran mientras están administrándole inyecciones de **NUCALA®**.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **NUCALA®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por **NUCALA®** son generalmente de leves a moderados, aunque ocasionalmente pueden ser graves.

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- infección respiratoria cuyos síntomas pueden incluir tos y fiebre (temperatura elevada)
- infección del tracto urinario (sangre en la orina, micción dolorosa y frecuente, fiebre, dolor en la parte baja de la espalda)
- dolor en la parte superior del abdomen (dolor de estómago o molestias en la parte superior del estómago)
- fiebre (temperatura elevada)
- eczema (manchas rojas que pican en la piel)

5107



- reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, picazón y sensación de ardor en la piel cerca del lugar donde se colocó la inyección)
- dolor de espalda
- faringitis (dolor de garganta)
- congestión nasal (nariz taponada).

Si tiene alguno de estos síntomas, **consulte a su médico o enfermero inmediatamente.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NUCALA®

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Vial sin abrir

Almacenar debajo de 25°C.

No congelar. Proteger de la luz. Conservar en el envase original hasta la utilización.

Solución reconstituida

Después de la reconstitución con Agua para Inyectables el producto es estable hasta 8 horas cuando se almacena a menos de 30°C.

No congelar.

Durante la administración no es necesario protegerlo de la luz.

1. Contenido del envase e información adicional

Composición de NUCALA®

El principio activo es mepolizumab. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 100 mg de mepolizumab.

Los demás componentes son sacarosa, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, polisorbato 80, ácido clorhídrico, agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Envases conteniendo un vial de polvo liofilizado estéril y envases conteniendo 3 viales de polvo liofilizado estéril.

NUCALA® es un polvo blanco liofilizado que se suministra en un vial de vidrio transparente, incoloro, con tapón de goma.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

GDS 03/ IPI 03

Fecha de última revisión: ../ ../..... Disp. N°