



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-745-20-3

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-745-20-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GlaxoSmithKline Argentina S.A solicita autorización de una nueva indicación para la especialidad medicinal denominada NUCALA / Mepolizumab autorizada por el Certificado N° 58.372.

Que lo solicitado se encuadra en la Ley de Medicamentos 16463 y Decreto 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a GlaxoSmithKline Argentina S.A la nueva indicación para la especialidad medicinal denominada NUCALA / MEPOLIZumab autorizada por el Certificado N° 58.372, la que en los sucesivo será

NUCALA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con síndrome hipereosinofílico (HES, hyperosinophilic syndrome) por ≥ 6 meses sin una causa secundaria no hematológica identificable, además de las ya autorizadas, constando los nuevos prospectos e información para el paciente en los documentos IF-2021-39203661-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-39204119-APN-DECBR#ANMAT

ARTICULO 2°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.372, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTICULO 3°-Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-745-20-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.05.12 12:39:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.12 12:39:41 -03:00

NUCALA
MEPOLIZUMAB 100 mg/ml
Polvo liofilizado para solución inyectable Administración
subcutánea

Venta Bajo Receta

Industria Italiana

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada vial¹ de NUCALA 100 mg contiene:

Mepolizumab 144 mg²; Sacarosa 197,5-256,8 mg; Fosfato de sodio dibásico heptahidrato 8,82-11,47 mg; Polisorbato 80 0,82-1,07 mg; Ácido clorhídrico³ c.s. para ajustar a pH 7,0.

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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidores de interleucinas (código ATC: L04AC06).

INDICACIONES

Tratamiento de mantenimiento del asma grave

NUCALA está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave en pacientes de 6 años de edad y mayores, que tienen un fenotipo eosinofílico (ver **Uso en poblaciones específicas y Estudios Clínicos**)

Limitaciones de uso

NUCALA no está indicado para aliviar broncoespamos agudos o estado asmático.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

NUCALA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que sufren de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*).

Síndrome hipereosinofílico

NUCALA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con síndrome hipereosinofílico (HES, *hyper eosinophilic syndrome*) por ≥ 6 meses sin una causa secundaria no hematológica identificable.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

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

NUCALA (mepolizumab) inyectable se suministra como un polvo liofilizado estéril, blanco o blancuzco, sin conservantes, en un vial de una única dosis para inyección subcutánea luego de la reconstitución. Al reconstituir con 1,2 ml de agua para inyectables la concentración resultante es de 100 mg/ml y brinda 1 ml (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Cada vial contiene 100 mg de mepolizumab, polisorbato 80, fosfato dibásico de sodio heptahidratado y sacarosa, con un pH de 7,0. El tapón del vial no está fabricado con látex de goma natural.

Mecanismo de acción

Mepolizumab es un antagonista de la IL-5 (IgG1, kappa). 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 mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 con una disociación constante de 100 pM a la cadena alfa del complejo del receptor de la IL-5 que se expresa en la superficie celular de los eosinófilos. La inflamación es un componente importante en la patogénesis del asma, de la EGPA y del HES. Múltiples tipos celulares (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos, citoquinas) participan de la inflamación. Mepolizumab inhibe así la señalización de la IL-5 y disminuye la producción y la supervivencia de los eosinófilos. Sin embargo, el mecanismo de acción de mepolizumab en el asma, en la EGPA y en el HES no se ha establecido en forma definitiva.

Propiedades farmacodinámicas

Se evaluó la respuesta farmacodinámica (reducción de los eosinófilos en sangre) luego de dosis repetidas de mepolizumab administradas por vía subcutánea o intravenosa en sujetos adultos con asma y niveles de eosinófilos en sangre >200 células/μl. Los sujetos recibieron 1 de 4 tratamientos con mepolizumab (administrados cada 28 días en un total de 3 dosis): 12,5 mg administración subcutánea, 125 mg administración subcutánea, 250 mg administración subcutánea o 75 mg administración intravenosa. Sesenta y seis de los 70 sujetos aleatorizados completaron el estudio.

En comparación con los niveles basales, los eosinófilos en sangre disminuyeron de manera dependiente de la dosis. Se observó una reducción de los niveles de eosinófilos en sangre en todos los grupos de tratamiento para el Día 3 (48 horas después de la dosis). En el Día 84 (4 semanas después de la última dosis), la reducción de la media geométrica observada respecto del valor basal de los eosinófilos en sangre fue del 64%, 78%, 84% y 90% en los grupos de tratamiento con 12,5 mg administración subcutánea, 75 mg administración intravenosa, 125 mg administración subcutánea y 250 mg administración subcutánea, respectivamente. Se calculó que las dosis de administración subcutánea previstas por el modelo que brindaron un 50% y 90% de reducción máxima de los eosinófilos en sangre el Día 84, fueron de 11 mg y 99 mg, respectivamente. Estos resultados, sumados a los datos sobre la eficacia clínica derivados del estudio de exacerbaciones y búsqueda del rango de dosis en sujetos adultos y adolescentes con asma grave (Estudio 1), avalaron la evaluación de mepolizumab 75 mg administración intravenosa y 100 mg administración subcutánea en los estudios confirmatorios de asma grave (ver **Estudios clínicos**).

Después de la administración subcutánea de una dosis de 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas en sujetos adultos y adolescentes con asma grave (Estudio 2), los eosinófilos sanguíneos disminuyeron hasta una media geométrica del recuento de 40 células/μl. Esto se corresponde con una media geométrica de reducción del 84% en comparación con el placebo.

La respuesta farmacodinámica (reducción de los eosinófilos en sangre) también se evaluó en niños entre 6 y 11 años de edad con asma grave. Luego de la administración subcutánea de 40 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas, los eosinófilos en sangre se redujeron hasta alcanzar una media geométrica de recuento de 48 células/mcl. Esto corresponde a una reducción de la media geométrica del 85% desde el período basal.

La magnitud de disminución en adultos, adolescentes y niños se observó dentro de las 4 semanas del tratamiento y se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

En adultos con EGPA, luego de la administración subcutánea de 300 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas, los eosinófilos en sangre se redujeron hasta alcanzar una media geométrica en el recuento de 38 células/μl. Hubo una reducción de la media geométrica del 83% en comparación con placebo, y esta magnitud de reducción se observó en un lapso de 4 semanas de tratamiento (ver **Estudios clínicos**).

Para los adultos y adolescentes con HES, luego de la administración subcutánea de 300 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 32 semanas, los eosinófilos en sangre se redujeron hasta alcanzar una media geométrica de recuento de 70 células/mcl. Hubo una reducción de la media geométrica del 92% en comparación con placebo (ver **Estudios clínicos**).

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración subcutánea en sujetos adultos con asma, mepolizumab exhibió una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis en un rango de dosis de 12,5 mg a 250 mg. Las propiedades farmacocinéticas de mepolizumab que se observaron en sujetos con EGPA (adultos) o con HES (adultos y adolescentes) fueron similares a las propiedades farmacocinéticas que se observaron en los sujetos con asma grave (adultos y adolescentes).

La exposición sistémica luego de administrar 300 mg de mepolizumab por vía subcutánea a sujetos con EGPA (adultos) o HES (adultos y adolescentes) fue aproximadamente 3 veces de la que tuvo mepolizumab 100 mg administrado por vía subcutánea en sujetos con asma grave (adultos y adolescentes) (Estudio 2).

Absorción

Después de la administración subcutánea de 100 mg en el brazo de sujetos adultos y adolescentes con asma, la biodisponibilidad de mepolizumab fue de alrededor del 80%.

Luego de la administración subcutánea repetida una vez cada 4 semanas, hubo una acumulación de unas 2 veces en estado estacionario.

Distribución

Se calcula que el volumen central de distribución de mepolizumab en la población de pacientes adultos con asma es de 3,6 l para un individuo de 70 kg.

Metabolismo

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

Eliminación

Después de la administración subcutánea de mepolizumab a sujetos adultos con asma, el promedio de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) varió entre 16 y 22 días.

Se estima que la depuración sistémica aparente poblacional de mepolizumab en pacientes adultos y adolescentes con asma es de 0,28 l/día para un individuo de 70 kg.

Poblaciones especiales de pacientes

Grupos raciales y pacientes de género masculino y femenino

El análisis farmacocinético poblacional indicó que no hubo un efecto significativo de la raza y del género sobre la depuración de mepolizumab.

Edad

El análisis de farmacocinética poblacional indicó que no hubo un efecto significativo de la edad sobre la depuración de mepolizumab.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de mepolizumab luego de la administración subcutánea a sujetos entre 6 y 11 años de edad con asma grave fue investigada en la fase inicial del tratamiento de 12 semanas de un estudio clínico abierto. Las exposiciones (ABC) luego de la administración subcutánea ya sea de 40 mg (en niños con un peso <40 kg) o de 100 mg (en niños con un peso \geq 40 kg) fueron de 1,32 y 1,97 veces más altas, respectivamente, en comparación a aquellas observadas en adultos y adolescentes que recibieron 100 mg. Teniendo en cuenta estos resultados, la simulación de una dosis subcutánea de 40 mg cada 4 semanas en niños entre 6 y 11 años de edad, independientemente del peso corporal, resultó en exposiciones predecibles similares a aquellas observadas en adultos y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal

No se realizaron estudios clínicos para investigar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de mepolizumab. Sobre la base de análisis farmacocinéticos poblacionales, la depuración de mepolizumab fue comparable entre los sujetos con valores de depuración de creatinina entre 50 y 80 ml/min y los pacientes con función renal normal. Se dispone de datos limitados en pacientes con valores de depuración de creatinina <50 ml/min. No obstante, mepolizumab no se depura por vía renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se realizaron estudios clínicos para investigar el efecto de la insuficiencia 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 de mepolizumab.

Estudios de Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción medicamentosa con mepolizumab. En los análisis de farmacocinética poblacional de los estudios de Fase 3, no hubo evidencia del efecto de los fármacos de molécula pequeña comúnmente co-administrados en la exposición a mepolizumab.

Estudios clínicos Asma

grave

El programa de desarrollo de asma para NUCALA en sujetos de 12 años de edad y mayores incluyó tres estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo: un estudio de exacerbaciones y búsqueda del rango de dosis (Estudio 1, NCT #01000506) y dos estudios confirmatorios (Estudio 2, NCT #01691521 y Estudio 3, NCT #01691508). Mepolizumab se administró cada 4 semanas en los tres estudios como tratamiento complementario a la terapia de base. Todos los sujetos continuaron con su terapia de base para el asma durante todos los estudios.

Estudio de exacerbaciones y búsqueda del rango de dosis

El Estudio 1 fue un estudio de 52 semanas de búsqueda del rango de dosis y reducción de las exacerbaciones en sujetos con asma grave y antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año anterior, a pesar del uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos para control, con o sin corticosteroides orales. Los sujetos enrolados en este estudio debían presentar al

menos 1 de los siguientes 4 criterios predeterminados en los 12 meses anteriores: recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μl , recuento de eosinófilos en esputo $\geq 3\%$, concentración de óxido nítrico exhalado ≥ 50 ppb, o deterioro en el control del asma luego de una reducción $\leq 25\%$ en los corticosteroides inhalados/corticosteroides orales para mantenimiento periódico. Se evaluaron tres dosis intravenosas de mepolizumab (75 mg, 250 mg y 750 mg) administradas una vez cada 4 semanas en comparación con placebo. Los resultados de este estudio y del estudio de farmacodinámica respaldaron la evaluación de mepolizumab 75 mg intravenosa y 100 mg subcutánea en los estudios subsiguientes (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). NUCALA no está indicado para uso intravenoso y debe administrarse solo por vía subcutánea.

Estudios confirmatorios

Se estudió a un total de 711 sujetos con asma grave en dos estudios confirmatorios (Estudios 2 y 3). En estos dos estudios, los sujetos debían tener eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μl en la fase de selección (dentro de las 6 semanas de la dosis) o eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μl en un lapso de 12 meses desde el enrolamiento. El criterio de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μl en la selección derivó de los análisis exploratorios de los datos provenientes del Estudio 1. El Estudio 2 fue un estudio de 32 semanas, controlado con placebo y con control activo, en sujetos con asma grave y antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año previo, a pesar del uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados más otros controladores, con o sin corticosteroides orales. Los sujetos recibieron mepolizumab 75 mg intravenoso (n=191), NUCALA 100 mg (n=194) o placebo (n=191) una vez cada 4 semanas durante 32 semanas.

El Estudio 3 fue un estudio de 24 semanas con reducción de los corticosteroides orales en sujetos con asma grave que requerían uso diario de corticosteroides orales, además del uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos a fin de mantener el control del asma. Los sujetos del Estudio 3 no debían presentar antecedentes de exacerbaciones en el año anterior. Los sujetos recibieron NUCALA 100 mg (n=69) o placebo (n=66) una vez cada 4 semanas durante 24 semanas. La media del uso basal de corticosteroides orales fue similar en los dos grupos de tratamiento: 13,2 mg en el grupo que recibió placebo y 12,4 mg en el grupo que recibió NUCALA 100 mg.

La demografía y las características basales de estos tres estudios se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Demografía y características basales de los estudios de asma grave

	Estudio 1 (N=616)	Estudio 2 (N=576)	Estudio 3 (N=135)
Media de edad (años)	49	50	50
Mujeres, n (%)	387 (63)	328 (57)	74 (55)
De raza blanca, n (%)	554 (90)	450 (78)	128 (95)
Duración del asma, media (años)	19	20	19
Jamás fumó, n (%)	483 (78)	417 (72)	82 (61)
VEF ₁ basal, l	1,88	1,82	1,95
% del VEF ₁ basal previsto	60	61	59
% de reversibilidad basal	25	27	26
VEF ₁ /CVF basales luego de SABA	0,67	0,66	0,66
Media geométrica de recuento de eosinófilos en el período basal, células/ μl	250	290	240
Media del número 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, (*short-acting beta₂-agonist*)

CVF = capacidad vital forzada

Exacerbaciones

Se evaluó la eficacia en los Estudios 1 y 2 utilizando el criterio de valoración primario de la frecuencia de exacerbaciones definidas como agravamiento del asma que requirió el uso de corticosteroides orales/sistémicos, y/o de hospitalización y/o visitas a la guardia. Para los sujetos con corticosteroides orales de mantenimiento, se definió como exacerbación que requirió de corticosteroides orales al uso de corticosteroides orales/sistémicos con al menos el doble de la dosis existente durante por lo menos 3 días. En comparación con placebo, los sujetos que recibieron NUCALA 100 mg o mepolizumab 75 mg intravenoso presentaron una cantidad significativamente menor de exacerbaciones.

Asimismo, en comparación con placebo, hubo menos exacerbaciones que precisaron de hospitalización y/o visitas a la guardia, y exacerbaciones que solo requirieron una hospitalización con NUCALA 100 mg (Tabla 2).

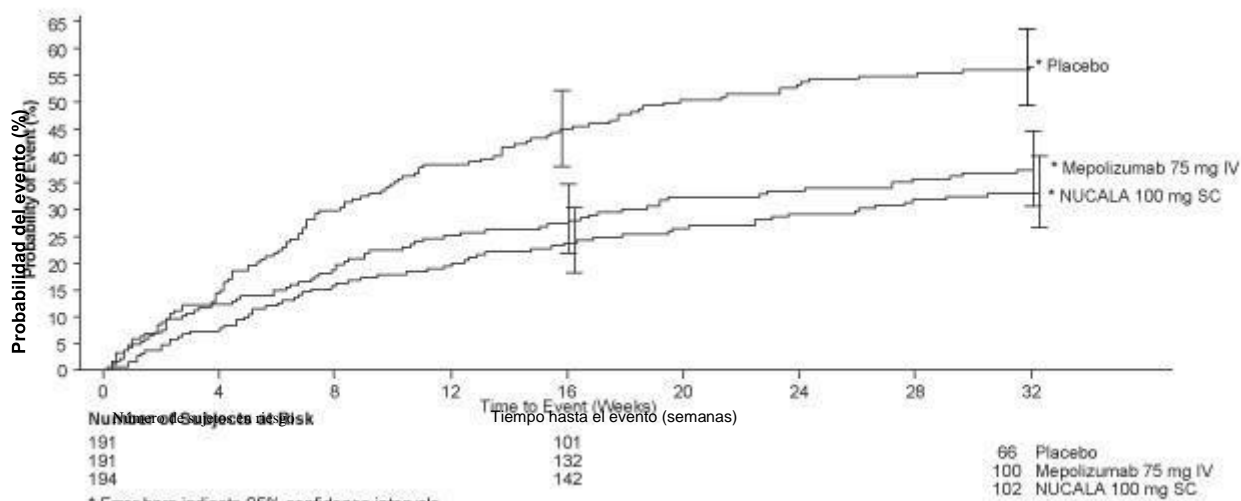
Tabla 2. Tasa de exacerbaciones en asma grave en los Estudios 1 y 2 (población por intención de tratar)

Estudio	Tratamiento	Exacerbaciones por año		
		Tasa	Diferencia	Relación de tasa (IC 95%)
Todas las exacerbaciones				
Estudio 1	Placebo (n=155)	2,40		
	Mepolizumab 75 mg IV (n=153)	1,24	1,16	0,52 (0,39; 0,69)
Estudio 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 de hospitalización/visita a la guardia				
Estudio 1	Placebo (n=155)	0,43		
	Mepolizumab 75 mg IV (n=153)	0,17	0,26	0,40 (0,19; 0,81)
Estudio 2	Placebo (n=191)	0,20		
	Mepolizumab 75 mg IV (n=191)	0,14	0,06	0,68 (0,33; 1,41)
	NUCALA 100 mg SC (n=194)	0,08	0,12	0,39 (0,18; 0,83)
Exacerbaciones que requirieron de hospitalización				
Estudio 1	Placebo (n=155)	0,18		
	Mepolizumab 75 mg IV (n=153)	0,11	0,07	0,61 (0,28; 1,33)
Estudio 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 = intravenoso, SC = subcutáneo

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

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



*Las barras de error indican intervalos de confianza del 95 %.

IV = intravenoso, SC = subcutáneo

Se analizaron los datos del Estudio 1 para determinar los criterios que pudieran identificar a los sujetos con probabilidades de beneficiarse gracias al tratamiento con NUCALA. El análisis exploratorio sugirió que el recuento basal de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μl fue un predictor potencial del beneficio del tratamiento. El análisis exploratorio de los datos del Estudio 2 sugirió además que el recuento basal de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μl (obtenido dentro de las 6 semanas de la dosis) fue un predictor potencial de la eficacia y mostró una tendencia de mayor beneficio en reducir exacerbaciones con un mayor recuento de eosinófilos en sangre. En el Estudio 2, los sujetos enrolados únicamente según el recuento histórico de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μl en los últimos 12 meses, pero que presentaban un recuento basal de eosinófilos en sangre < 150 células/ μl , casi no tuvieron beneficios en términos de exacerbaciones luego del tratamiento con NUCALA 100 mg en comparación con placebo.

El Cuestionario de Control del Asma-5 (ACQ-5, *Asthma Control Questionnaire-5*) se evaluó en los Estudios 1 y 2, y el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) se evaluó en el Estudio 2. En el Estudio 1, la tasa de sujetos con respuesta en el ACQ-5 (definida como una disminución en el puntaje de 0,5 o más como umbral) para el grupo de 75 mg IV de mepolizumab fue del 47% en comparación con el 50% para placebo, con una relación de probabilidad (OD, *odds ratio*) de 1,1 (IC 95%: 0,7; 1,7). En el Estudio 2, la tasa de sujetos con respuesta en el ACQ-5 para el grupo de tratamiento con NUCALA 100 mg fue del 57% en comparación con el 45% para placebo, con una relación de probabilidad de 1,8 (IC 95%: 1,2; 2,8). En el Estudio 2, la tasa de sujetos con respuesta en el 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 el 55% para placebo, con una relación de probabilidad de 2,1 (IC 95%: 1,3; 3,2).

Reducción de los corticosteroides orales

El Estudio 3 evaluó el efecto de NUCALA 100 mg para reducir el uso de corticosteroides orales de mantenimiento. La eficacia se evaluó utilizando un criterio de valoración de la reducción porcentual en la dosis de corticosteroides orales durante las semanas 20 a 24 en comparación con la dosis basal, manteniendo el control del asma. Se clasificó a los sujetos de acuerdo con su cambio en el uso de corticosteroides orales durante el estudio con las siguientes categorías: disminución del 90% al 100%, disminución del 75% a $< 90\%$, disminución del 50% a $< 75\%$, disminución del $> 0\%$ a $< 50\%$ y sin mejora (es decir, sin cambios, o cualquier aumento o falta de control del asma, o interrupción del tratamiento). En comparación con placebo, los sujetos que recibieron NUCALA 100 mg alcanzaron reducciones mayores en la dosis diaria de mantenimiento con corticosteroides orales, manteniendo el control del asma. Dieciséis (23%) sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg versus 7 sujetos (11%) del grupo de placebo tuvieron una reducción del 90% al 100% en su dosis de corticosteroides orales. Veinticinco sujetos (36%) del grupo que recibió NUCALA 100 mg versus 37 sujetos (56%) del grupo de placebo fueron clasificados como sujetos

sin mejora en la dosis de corticosteroides orales. Asimismo, el 54% de los sujetos tratados con NUCALA 100 mg lograron una reducción de por lo menos el 50% en la dosis diaria de prednisona en comparación con el 33% de los sujetos tratados con placebo (IC 95% para la diferencia: 4%, 37%). También se llevó a cabo un análisis exploratorio con el subgrupo de 29 sujetos del Estudio 3 que presentaron un recuento de eosinófilos en sangre promedio basal y en la selección de menos de 150 células/ μ l. Cinco sujetos (29%) del grupo que recibió NUCALA 100 mg versus 0 sujetos (0%) del grupo de placebo presentaron una reducción del 90% al 100% en la dosis. Cuatro sujetos (24%) del grupo que recibió NUCALA 100 mg versus ocho sujetos (67%) del grupo de placebo fueron clasificados como sujetos sin mejora para la dosis de corticosteroides orales. Además, se evaluaron el ACQ y el SGRQ en el Estudio 3, que mostró resultados similares a los del Estudio 2.

Función pulmonar

El cambio respecto del valor basal en la media del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) se midió en los 3 estudios y se presenta en la Tabla 3. En comparación con placebo, NUCALA 100 mg no aportó mejoras de manera consistente en la media del cambio respecto del valor basal del VEF₁.

Tabla 3. Cambio respecto del valor basal en el VEF₁ (ml) en Estudios de asma grave

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

^a Dosis = 75 mg intravenosa ^b VEF₁ en la semana 52 ^c Dosis = 100 mg por vía subcutánea ^d VEF₁ en la semana 32

El efecto de mepolizumab en la función pulmonar también se evaluó en un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, en el que se enrolaron a pacientes con asma que recibían una dosis moderada de corticosteroides inhalados con evidencia de síntomas y deterioro de la función pulmonar. El enrolamiento no dependía de los antecedentes de exacerbaciones o de un recuento de eosinófilos predeterminado. El cambio en el VEF₁ respecto del valor basal en la semana 12 fue numéricamente inferior en los grupos de tratamiento con mepolizumab que en el grupo de placebo.

Granulomatosis eosinofílica con poliangieítis

Se evaluó a un total de 136 sujetos adultos con EGPA en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de 52 semanas (NCT #02020889). Los sujetos recibieron 300 mg de NUCALA o placebo administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas mientras continuaban con su terapia estable de corticosteroides orales. A partir de la Semana 4, los corticosteroides orales se reducían gradualmente durante el período de tratamiento a criterio del investigador. La eficacia se evaluó en este estudio utilizando los criterios de valoración de la duración acumulada total de remisión durante el período de tratamiento de 52 semanas, que se define como un Puntaje en la Actividad de la Vasculitis de Birmingham (BVAS, *Birmingham Vasculitis Activity Score*) = 0 (sin vasculitis activa), además de una dosis de prednisolona o de prednisona inferior o igual a 4 mg/día y la proporción de sujetos en remisión en la Semana 36 y la Semana 48 de tratamiento. El BVAS es una herramienta que completa el médico para evaluar la vasculitis clínicamente activa que probablemente requeriría de tratamiento luego de excluir otras causas.

La demografía y las características basales de los sujetos de este estudio se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Demografía y características basales en EGPA

	N=136
Media de edad (años)	48,5
Mujer, n (%)	80 (59)
Raza blanca, n (%)	125 (92)
Duración de EGPA, años, media (SD)	5,5 (4,63)

Antecedentes de ≥ 1 recaída confirmada en los últimos 2 años, n (%)	100 (74)
Enfermedad refractaria, n (%)	74 (54)
Recurrencia de los síntomas de EGPA, n (%)	68 (50)
Fracaso del tratamiento de inducción, n (%)	6 (4)
Dosis diaria oral basal de corticosteroides ^a , mg, mediana (rango)	12 (7,5 - 50)
Que recibe terapia inmunosupresora ^b , n (%)	72 (53)

^a Equivalente de prednisolona o prednisona. ^b Por ejemplo,

azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico.

EGPA = granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, SD = desviación estándar (*standard deviation*).

Remisión

Los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA lograron un tiempo acumulado significativamente mayor en remisión en comparación con placebo. Una proporción significativamente más alta de sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA lograron la remisión en la Semana 36 y en la Semana 48 en comparación con placebo (Tabla 5). Los resultados de los componentes de la remisión también se muestran en la Tabla 5. Asimismo, significativamente más sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA lograron la remisión en las primeras 24 semanas y permanecieron en remisión durante el resto del período de tratamiento del estudio de 52 semanas en comparación con placebo (19% para 300 mg de NUCALA versus 1% para placebo; OR 19,7; IC 95%: 2,3; 167,9).

Tabla 5. Remisión y componentes de la remisión en la EGPA

	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 durante 52 semanas, n (%)						
0	55 (81)	32 (47)	46 (68)	27 (40)	6 (9)	3 (4)
>0 a <12 semanas	8 (12)	8 (12)	12 (18)	5 (7)	15 (22)	13 (19)
12 a <24 semanas	3 (4)	9 (13)	6 (9)	12 (18)	11 (16)	5 (7)
24 a <36 semanas	0	10 (15)	2 (3)	10 (15)	17 (25)	2 (3)
≥ 36 semanas	2 (3)	9 (13)	2 (3)	14 (21)	19 (28)	45 (66)
Relación de probabilidad (NUCALA/placebo) ^a (IC 95 %)		5,9 (2,7; 13,0)		5,1 (2,5; 10,4)		3,7 (1,8; 7,6)
Proporción de sujetos en las Semanas 36 y 48						
Sujetos, n (%)	2 (3)	22 (32)	7 (10)	28 (41)	23 (34)	34 (50)
Relación de probabilidad (NUCALA/placebo) ^a (IC 95 %)		16,7 (3,6; 77,6)		6,6 (2,6; 17,1)		1,9 (0,9; 4,2)

Una relación de probabilidad >1 favorece a NUCALA.

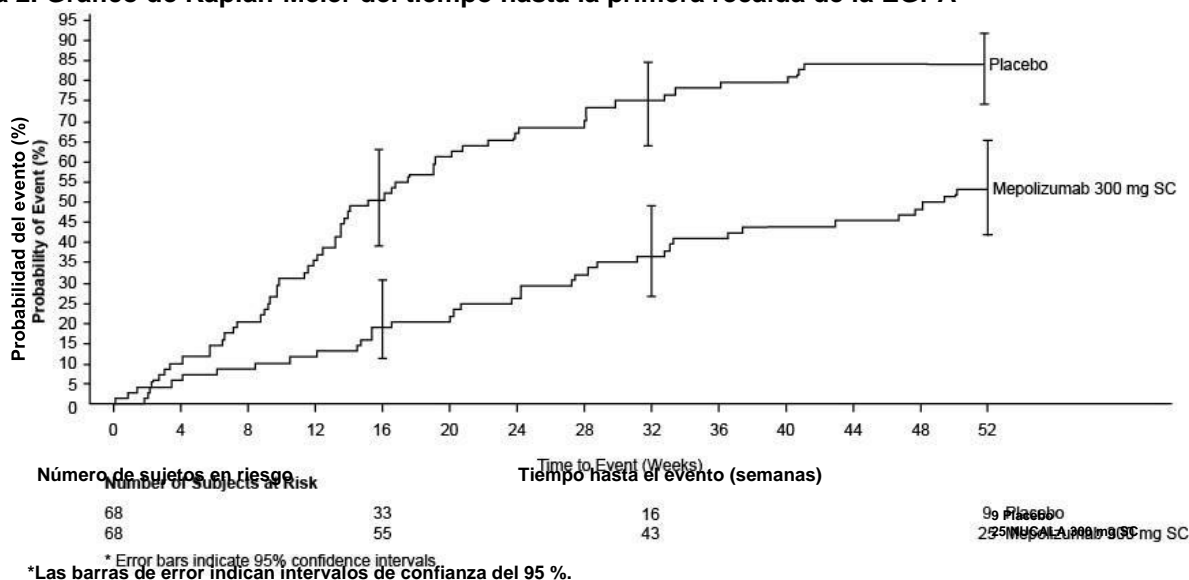
EGPA = granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, OCS = corticosteroides orales, BVAS = puntaje de actividad de la vasculitis de Birmingham.

Además, se demostró un beneficio estadísticamente significativo para estos criterios de valoración usando la remisión definida como un BVAS = 0 en adición a una dosis de prednisolona/prednisona $\leq 7,5$ mg/día.

Recaída

El tiempo hasta la primera recaída (definido como agravamiento relacionado con vasculitis, asma o síntomas nasosinusales que exigen aumentar 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 hazard ratio de 0,32 (IC 95%: 0,21; 0,5) (Figura 2). Asimismo, los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA presentaron una reducción de la tasa de recaídas en comparación con los sujetos que recibieron placebo (relación de tasa de 0,50; IC 95%: 0,36; 0,70 para 300 mg de NUCALA en comparación con placebo). La incidencia y el número de tipos de recaídas (vasculitis, asma, nasosinusal) fueron numéricamente inferiores con NUCALA en comparación con placebo.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera recaída de la EGPA



EGPA = granulomatosis eosinofílica con poliangeítis
SC: subcutánea

Reducción de los corticosteroides

Los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA tuvieron una reducción significativamente mayor en la dosis diaria promedio de corticosteroides orales en comparación con los sujetos que recibieron placebo durante las Semanas 48 a 52 (Tabla 6).

Tabla 6. Dosis diaria promedio de corticosteroides orales durante las Semanas 48 a 52 en EGPA

	Número (%) 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: NUCALA/placebo ^a		
Relación de probabilidad ^b		0,20
IC 95%		0,09; 0,41

^a Se analizó usando un modelo de probabilidad proporcional con covariables de grupo de tratamiento, dosis diaria de corticosteroides orales a nivel basal, puntaje de actividad de la vasculitis de Birmingham a nivel basal y región.

^b Relación de probabilidad <1 favorece a NUCALA. EGPA = granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Cuestionario de Control del Asma-6 (ACQ-6) (por sus siglas en inglés)

El ACQ-6, un cuestionario de 6 ítems que completa el sujeto, se creó para medir si el control del asma es adecuado y sufre modificaciones. La tasa de sujetos con respuesta en el ACQ-6 durante el tratamiento en las Semanas 48 a 52 (definida como una disminución en el puntaje de 0,5 o más en comparación con el valor basal) fue del 22% para 300 mg de NUCALA y del 16% para placebo (OR 1,56; IC 95%: 0,63; 3,88 para 300 mg de NUCALA en comparación con placebo).

Síndrome hipereosinofílico

Un total de 108 pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con HES fueron evaluados durante 6 meses en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de 32 semanas (NCT #02836496). Los pacientes con HES secundario no hematológico (por ejemplo, hipersensibilidad al fármaco, infección parasitaria por helmintos, infección por VIH, neoplasia maligna no hematológica) o con HES con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α fueron excluidos del estudio. Los pacientes recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas mientras

continuaban con su terapia estable para el HES. Los pacientes que ingresaron en el estudio habían manifestado, al menos, 2 brotes de HES en los últimos 12 meses y tenían un recuento de eosinófilos en sangre del 1000 células/mcl o más en la selección. Los antecedentes de brotes de HES para los criterios de ingreso al estudio se definieron como empeoramiento de los síntomas clínicos relacionado con el HES de los síntomas clínicos o recuento de eosinófilos en sangre que requirieron aumento de la terapia. Los pacientes debían haber estado en terapia estable para el HES durante las 4 semanas anteriores a la aleatorización. La terapia para el HES podía incluir corticosteroides orales (OCS) episódicos o crónicos, terapia inmunosupresora o citotóxica.

La eficacia de NUCALA en el HES se estableció según la proporción de pacientes que manifestaron un brote de HES durante el período de tratamiento de 32 semanas. Un brote de HES se definió como el empeoramiento de los signos y síntomas clínicos del HES o el aumento de eosinófilos (en, al menos, 2 oportunidades) que haya conducido al aumento de corticosteroides orales o al aumento/agregado de una terapia inmunosupresora o citotóxica para el HES.

La demografía y las características basales de los pacientes en este estudio se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Demografía y características basales en el HES

	N=108
Media de la edad, años, SD	46,0 (15,78)
Mujeres, n (%)	57 (53)
Raza blanca, n (%)	100 (93)
Media de la duración del HES, años	5,55

HES=síndrome hipereosinófilico; SD=desviación estándar.

Brotos

El estudio comparó la proporción de pacientes que manifestaron un brote de HES o que se retiraron del estudio en los grupos de tratamiento con NUCALA y placebo (Tabla 8). Durante el período de tratamiento de 32 semanas, la incidencia de los brotes de HES a lo largo del período de tratamiento fue del 56% para el grupo de placebo y 28% para el grupo tratado con NUCALA (reducción del 50%).

Tabla 8. Generalidades de los brotes de HES

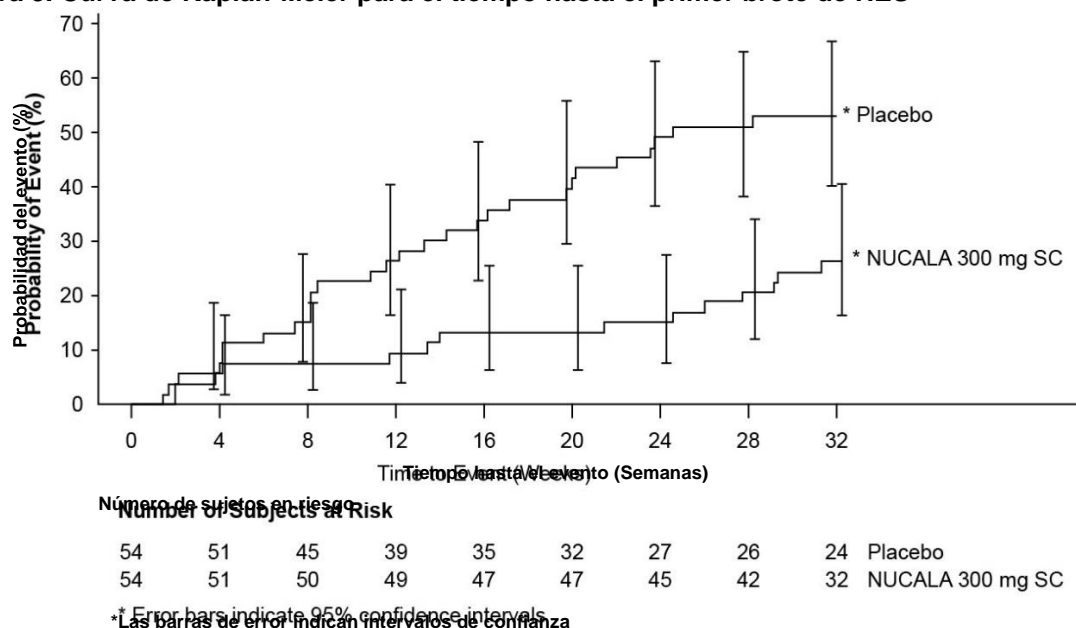
	Número (%) de pacientes	
	Placebo n=54	NUCALA 300 mg n=54
Pacientes con ≥ 1 brote de HES o que se retiraron del estudio	30 (56)	15 (28)
Pacientes con ≥ 1 brote de HES	28 (52)	14 (26)
Pacientes sin brote de HES que se retiraron del estudio	2 (4)	1 (2)
Comparación: NUCALA/placebo ^a Valor de <i>P</i> según CMH		0,002
Relación de probabilidad ^b		0,28
IC 95%		(0,12; 0,64)

^a El análisis comparó el número de pacientes que manifestaron ≥ 1 brote de HES y/o que se retiraron del estudio prematuramente. ^b Una relación de probabilidad de <1 favorece a NUCALA. HES=síndrome hipereosinófilico; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel.

Tiempo hasta el primer brote

Se observó una diferencia entre los grupos de NUCALA y placebo en el tiempo hasta el primer brote de HES (Figura 3). El riesgo del primer brote de HES durante el período de tratamiento fue un 66% inferior en los pacientes tratados con NUCALA en comparación con placebo (relación de riesgo: 0,34; IC 95%: 0,18; 0,67; $P=0,002$).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer brote de HES



HES=síndrome hipereosinófilico; SC=subcutáneo.

Proporción de pacientes que manifestaron brotes durante la Semana 20 a la Semana 32

Desde la Semana 20 a la Semana 32, significativamente menos pacientes manifestaron un brote de HES o se retiraron del estudio al ser tratados con 300 mg de NUCALA en comparación con placebo (17% versus 35%, respectivamente, $P=0,020$; OR: 0,33; IC 95%: 0,13; 0,85).

Tasa de brotes

Los pacientes que recibieron NUCALA manifestaron significativamente menos brotes de HES durante el período de tratamiento de 32 semanas en comparación con el grupo de placebo (Tabla 9). El tratamiento con NUCALA condujo a una reducción estadísticamente significativa del 66% en la tasa anualizada de brotes de HES en comparación con placebo.

Tabla 9. Frecuencia de los brotes

	Número (%) de pacientes	
	Placebo n=54	NUCALA 300 mg n=54
0	26 (48)	40 (74)
1	15 (28)	11 (20)
2	7 (13)	3 (6)
3	5 (9)	0
4	1 (2)	0
≥ 5	0	0
Comparación: NUCALA/placebo		
Valor de P según Wilcoxon (no ajustado/ajustado) ^a		0,002/0,02
Tasa/año	1,46	0,50
Relación de tasa ^b		0,34
IC 95%		(0,19; 0,63)

^a Valores de P ajustados según la jerarquía preestablecida de los criterios de valoración.

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

Inventario breve de fatiga

El punto 3 del Inventario Breve de Fatiga (BFI, *Brief Fatigue Inventory*) solicita a los sujetos que registren su peor nivel de severidad de la debilidad/cansancio durante las últimas 24 horas (escala: 0=sin fatiga hasta 10=la peor fatiga que se pueda imaginar). En el período basal, la mediana de los puntajes del punto 3 del BFI fue similar en los grupos de tratamiento (4,46 para 300 mg de NUCALA y 4,69 para placebo). En la Semana 32, los puntajes del punto 3 del BFI mejoró para NUCALA en comparación con placebo ($P=0,036$). La mediana del cambio desde el período basal del puntaje del punto 3 del BFI en la Semana 32 fue de 0,66 en el grupo tratado con NUCALA y de 0,32 en el grupo de placebo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN NUCALA

es para uso subcutáneo solamente.

Asma grave

Pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores

La dosis recomendada de NUCALA en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores es de 100 mg administrados una vez cada 4 semanas mediante una inyección subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes pediátricos entre 6 y 11 años de edad

La dosis recomendada de NUCALA en niños entre 6 y 11 años de edad es de 40 mg administrados una vez cada 4 semanas mediante una inyección subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeitís

La dosis recomendada de NUCALA es de 300 mg administrados una vez cada 4 semanas mediante inyección subcutánea en 3 inyecciones separadas de 100 mg cada una en el brazo, el muslo o el abdomen (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Administrar las inyecciones individuales de 100 mg por lo menos a 5 cm de distancia (aproximadamente 2 pulgadas).

Preparar la dosis de 300 mg para tratar la EGPA exige reconstituir 3 viales separados de 100 mg como se describe en la sección "Preparación y administración del vial para inyección de NUCALA".

Síndrome hipereosinofílico

La dosis recomendada de NUCALA es de 300 mg administrados una vez cada 4 semanas mediante 3 inyecciones subcutáneas separadas de 100 mg aplicadas en el brazo, el muslo o el abdomen (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Administrar las inyecciones individuales de 100 mg por lo menos a 5 cm de distancia (aproximadamente 2 pulgadas).

CONTRAINDICACIONES

NUCALA está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a mepolizumab o a los excipientes de la formulación (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión, urticaria) 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). Ante una reacción de hipersensibilidad, debe discontinuarse NUCALA (ver **CONTRAINDICACIONES**)

Síntomas agudos de asma o deterioro de la enfermedad

NUCALA no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. No usar NUCALA para tratar un broncoespasmo agudo o estado asmático. Los pacientes deben consultar a un médico si el asma continúa sin controlar o si se agrava luego de iniciar el tratamiento con NUCALA.

Infecciones oportunistas: Herpes Zóster

Se han observado casos de herpes zóster en sujetos que recibieron 100 mg de NUCALA (ver

REACCIONES ADVERSAS). Evaluar la posibilidad de vacunar al paciente, si corresponde desde el punto de vista médico.

Reducción de la dosis de corticosteroides

No discontinuar abruptamente los corticosteroides sistémicos o inhalados (ICS, *inhaled corticosteroids*) al iniciar la terapia con NUCALA. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponden, deben ser graduales y llevarse a cabo con la supervisión directa de un médico. La disminución de la dosis de corticosteroides puede asociarse con síntomas de abstinencia sistémicos y/o desenmascarar afecciones suprimidas antes por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infecciones parasitarias (helminetos)

Los eosinófilos pueden participar en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes comprobadas fueron excluidos de la participación en el programa clínico. Se desconoce si NUCALA incide en la respuesta del paciente a las infecciones parasitarias. 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 hasta que la infección se resuelva.

Interacciones medicamentosas

No se realizaron estudios formales de interacciones medicamentosa con NUCALA.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de mepolizumab. La literatura publicada con modelos animales sugiere que la IL-5 y los eosinófilos forman parte de una reacción inflamatoria temprana en el lugar de la oncogénesis y pueden promover el rechazo del tumor. No obstante, otros informes indican que la infiltración de eosinófilos en los tumores puede promover el crecimiento tumoral. En consecuencia, se desconoce el riesgo de neoplasias malignas en los seres humanos a causa de un anticuerpo anti-IL-5 como mepolizumab.

La fertilidad masculina y femenina no se vio afectada, ya que no hubo hallazgos histopatológicos adversos en los órganos reproductores de monos cynomolgus que recibieron mepolizumab durante 6 meses en dosis intravenosas de hasta 100 mg/kg una vez cada 4 semanas (aproximadamente 20 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos (MRHD, *máximum recommended human dose*) de 300 mg sobre una base de ABC). El desempeño en el apareamiento y en la reproducción no se vio afectado en ratones CD-1 machos y hembras que recibieron un anticuerpo análogo que inhibe la actividad de la IL-5 murina a una dosis intravenosa de 50 mg/kg una vez por semana.

Embarazo y lactancia Embarazo

Resumen del riesgo

Los datos sobre la exposición durante el embarazo son insuficientes para informar el riesgo asociado con el fármaco. Los anticuerpos monoclonales, como mepolizumab, se transportan a través de la placenta de manera lineal a medida que avanza el embarazo; por lo tanto, es probable que los posibles efectos en el feto sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en monos cynomolgus, no hubo evidencia de daño fetal con la administración intravenosa de mepolizumab durante todo el embarazo en dosis que dieron lugar a exposiciones hasta alrededor de 9 veces la exposición de la máxima dosis recomendada en seres humanos (MRHD,) de 300 mg subcutánea (ver **Datos**).

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base calculado de presentar defectos congénitos importantes y de tener un aborto en embarazos clínicamente reconocidos es entre 2% y 4% y entre 15% y 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

En mujeres con asma mal controlada o moderadamente controlada, hay evidencia de que existe un mayor riesgo de preeclampsia en la madre, y de nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y tamaño pequeño para la edad gestacional en el neonato. El nivel de control del asma debe monitorearse exhaustivamente en las mujeres embarazadas, y el tratamiento debe ajustarse según sea necesario a fin de mantener un control óptimo.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal, monos cynomolgus hembra preñados recibieron mepolizumab desde el día 20 hasta el día 140 de gestación con dosis que produjeron exposiciones hasta alrededor de 30 veces mayores que las que se alcanzaron con la MRHD (sobre una base de ABC con dosis intravenosa maternas de hasta 100 mg/kg una vez cada 4 semanas). Mepolizumab no provocó efectos adversos en el crecimiento fetal o neonatal (incluida la función inmunológica) hasta 9 meses después del nacimiento. No se realizaron exámenes para detectar malformaciones internas o esqueléticas. Mepolizumab atravesó la placenta en monos cynomolgus. Las concentraciones de mepolizumab fueron unas 2,4 veces más altas en las crías que en las madres hasta el Día 178 después del parto. Los niveles de mepolizumab en la leche fueron $\leq 0,5$ % de la concentración sérica materna.

En un estudio de fertilidad, desarrollo embrionario temprano y desarrollo embriofetal, ratones CD-1 hembra preñados recibieron un anticuerpo análogo que inhibe la actividad de la interleuquina-5 (IL-5) murina con una dosis intravenosa de 50 mg/kg una vez por semana durante toda la gestación. El anticuerpo análogo no fue teratogénico en ratones.

En general, se informó que el desarrollo embriofetal de ratones con deficiencia de la IL-5 no se ve afectado en relación con los ratones sin dicha deficiencia.

Lactancia

Resumen del riesgo

No existe información sobre la presencia de mepolizumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. No obstante, mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1 kappa), y la inmunoglobulina G (IgG) se encuentra presente en la leche humana en cantidades pequeñas. Mepolizumab estuvo presente en la leche de monos cynomolgus después del parto luego de haber recibido una dosis durante el embarazo (ver **Uso en poblaciones específicas**). Deben tenerse en cuenta los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud, además de la necesidad clínica de la madre de recibir NUCALA y cualquier efecto adverso potencial para el lactante a causa de mepolizumab o de la afección subyacente de la madre.

Uso pediátrico Asma grave

La seguridad y la eficacia de NUCALA se ha establecido en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con asma grave y que tienen un fenotipo eosinofílico.

El uso de NUCALA en adolescentes entre 12 y 17 años de edad está avalado por los indicios provenientes de estudios adecuados y controlados que se realizaron en adultos y adolescentes. Se enroló a un total de 28 adolescentes con asma grave entre 12 y 17 años de edad en los estudios de Fase 3. De ellos, 25 fueron enrolados en el estudio de exacerbación de 32 semanas (Estudio 2, NCT #01691521) y tenían una media de edad de 14,8 años. Los pacientes tenían antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año anterior, pese al uso periódico de dosis medias o altas de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos para el control de la enfermedad con o sin corticosteroides orales, y presentaron eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l en la selección, o ≥ 300 células/ μ l en un lapso de 12 meses antes del enrolamiento (ver **Estudios clínicos**). Los pacientes manifestaron una reducción en la tasa de exacerbaciones que se inclinó a favor de NUCALA. De los 19 adolescentes que recibieron NUCALA, 9 recibieron NUCALA 100 mg, y la media de la depuración aparente en estos pacientes fue del 35% menos que la de los adultos. En general, el perfil de seguridad observado en adolescentes fue similar a la población general en los estudios de Fase 3 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

El uso de NUCALA en niños entre 6 y 11 años de edad con asma grave y que tienen un fenotipo eosinofílico, está avalado por los indicios de estudios adecuados y controlados en adultos y adolescentes con datos adicionales de seguridad, farmacocinética y farmacodinámica en niños entre 6 y 11 años de edad. Se ha realizado un único estudio clínico abierto (NCT #02377427) en 36 niños entre 6 y 11 años de edad (media de edad de 8,6 años, 31% mujeres) con asma grave. Los criterios de enrolamiento fueron iguales al de los adolescentes en el estudio de exacerbación de 32 semanas (Estudio 2). Sobre la base de los datos de farmacocinética de este estudio, se determinó que la dosis de 40 mg administrada por vía subcutánea cada 4 semanas tiene una exposición similar a la dosis de 100 mg administrada por vía subcutánea en adultos y adolescentes (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacocinéticas**). La eficacia de NUCALA en niños entre 6 y 11 años de edad se extrapola de la eficacia en adultos y adolescentes y los datos de los análisis farmacocinéticos muestran niveles similares de exposición al fármaco de 40 mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas en niños entre 6 y 11 años de edad en comparación con adultos y adolescentes (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades**

Página 15 of 21

farmacocinéticas-). El perfil de seguridad y la respuesta farmacodinámica observados en este estudio de niños entre 6 y 11 años de edad fueron similares a aquellos observados en adultos y adolescentes (ver **REACCIONES ADVERSAS**), **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacodinámicas-**). No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores a 6 años de edad, con asma grave.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeitís

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores a 18 años de edad con EGPA.

Síndrome hipereosinofílico

Se ha establecido la seguridad y efectividad de NUCALA para el HES en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores. No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad con HES.

El uso de NUCALA para esta indicación está respaldado por evidencia proveniente de un estudio adecuado y bien controlado (NCT #02836496) realizado en adultos y adolescentes y del estudio de extensión abierto (NCT #03306043). Un adolescente recibió NUCALA durante el estudio controlado y este paciente y tres adolescentes más recibieron NUCALA durante el estudio de extensión abierto (ver **Estudios clínicos**). El adolescente tratado con NUCALA en el estudio de 32 semanas no tuvo brotes de HES ni informó eventos adversos. Todos los adolescentes recibieron 300 mg de NUCALA por 20 semanas en la extensión abierta.

Uso en pacientes con edad avanzada

Los estudios clínicos de NUCALA no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores, que recibieran NUCALA (n=50) para determinar si responden de modo diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cautelosa y comenzar por el extremo bajo del rango de dosis, para reflejar la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica. Según los datos disponibles, no se requiere ajustar la dosis de NUCALA en los pacientes de edad avanzada, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos de más edad.

REACCIONES ADVERSAS

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

Reacciones de hipersensibilidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Infecciones oportunistas: herpes zóster (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y no pueden reflejar las tasas que se observan en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en asma grave

Pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Se evaluó a un total de 1.327 pacientes con asma grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos, entre 24 y 52 semanas de duración (Estudio 1, NCT #01000506; Estudio 2, NCT #01691521; y Estudio 3, NCT #01691508). De ellos, 1.192 tenían antecedentes de 2 exacerbaciones o más correspondientes al año previo al enrolamiento, pese al uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos para control de la enfermedad (Estudios 1 y 2), y 135 pacientes requirieron de corticosteroides orales (OCS, *oral corticosteroids*) diarios además del uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos para mantener el control del asma (Estudio 3). Todos los pacientes tenían marcadores de inflamación eosinofílica de las vías aéreas (ver **Estudios clínicos**). De los pacientes enrolados, el 59% eran mujeres, el 85% eran de raza blanca, y la edad oscilaba de 12 a 82 años. Mepolizumab se administró por vía subcutánea o intravenosa una vez cada 4 semanas; 263 pacientes recibieron NUCALA (mepolizumab 100 mg subcutáneo) durante al menos 24 semanas. Los eventos adversos serios que se presentaron en más de 1 paciente y en un mayor porcentaje de pacientes que recibieron NUCALA 100 mg (n=263) que placebo (n=257) incluyeron 1 evento: herpes zóster (2 pacientes versus 0 pacientes, respectivamente). Alrededor del 2% de los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg se retiraron de los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron placebo.

La incidencia de reacciones adversas en las primeras 24 semanas de tratamiento en los 2 estudios confirmatorios de eficacia y de seguridad (Estudios 2 y 3) con NUCALA 100 mg se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Reacciones adversas con NUCALA con una incidencia $\geq 3\%$ y más frecuentes que con placebo en pacientes que sufren de asma grave (Estudios 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
Gripe	3	2
Infección urinaria	3	2
Dolor en la parte alta del abdomen	3	2
Prurito	3	2
Eczema	3	<1
Espasmos musculares	3	<1

Estudio de 52 semanas

Las reacciones adversas del Estudio 1 de 52 semanas de tratamiento con mepolizumab 75 mg intravenoso (IV) (n=153) o placebo (n=155) y con una incidencia $\geq 3\%$ más frecuentes que con placebo y que no se muestran en la Tabla 10, fueron dolor abdominal, rinitis alérgica, astenia, bronquitis, cistitis, mareos, disnea, infección del oído, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio inferior, dolor musculoesquelético, congestión nasal, nasofaringitis, náuseas, faringitis, pirexia, erupción, dolor de muelas, infección viral, infección viral del tracto respiratorio y vómitos. Asimismo, se produjeron 3 casos de herpes zóster en pacientes que recibieron mepolizumab 75 mg IV, en comparación con 2 pacientes del grupo de placebo.

Reacciones sistémicas, incluso reacciones de hipersensibilidad

En los Estudios 1, 2 y 3 que se describieron anteriormente, el porcentaje de pacientes que presentaron reacciones sistémicas (alérgicas y no alérgicas) fue del 3% en el grupo que recibió NUCALA 100 mg y del 5% en el grupo de placebo. Se informaron reacciones alérgicas sistémicas/de hipersensibilidad en el 1% de los sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg y en el 2% de los pacientes del grupo de placebo. Las manifestaciones de reacciones alérgicas sistémicas/de hipersensibilidad informadas con más frecuencia en el grupo que recibió NUCALA 100 mg incluyeron erupción, prurito, dolor de cabeza y mialgia. Se informaron reacciones sistémicas no alérgicas en el 2% de los pacientes del grupo que recibió NUCALA 100 mg y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo. Las manifestaciones de reacciones sistémicas no alérgicas informadas con más frecuencia en el grupo que recibió NUCALA 100 mg incluyeron erupción, rubefacción y mialgia. La mayoría de las reacciones sistémicas en los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg (5/7) se presentaron el día de la dosis.

Reacciones en la zona de inyección

Se produjeron reacciones en la zona de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, inflamación, picazón, sensación de ardor) en una tasa del 8% en los pacientes que recibieron NUCALA 100 mg, en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron placebo.

Seguridad a largo plazo

998 pacientes recibieron NUCALA 100 mg en estudios de extensión abierta en curso, durante los cuales se informaron casos adicionales de herpes zóster. El perfil general de eventos adversos ha sido similar al de los estudios de asma grave ya descritos.

Pacientes pediátricos entre 6 y 11 años de edad

La información de seguridad de NUCALA se basa en un estudio clínico abierto en el cual se enrolaron 36 pacientes con asma grave entre 6 y 11 años de edad. Los pacientes recibieron 40 mg (aquellos que pesaban <40 kg) o 100 mg (aquellos que pesaban ≥40 kg) de NUCALA administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los pacientes recibieron NUCALA durante 12 semanas (durante la fase corta inicial). Luego de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 pacientes recibieron NUCALA durante 52 semanas más (fase prolongada). El perfil de reacciones adversas de los pacientes entre 6 y 11 años de edad fue similar al observado en pacientes entre 12 años de edad y mayores.

Experiencia en estudios clínicos de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Se evaluó a un total de 136 pacientes con EGPA en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de 52 semanas de tratamiento. Los pacientes recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los pacientes enrolados tenían un diagnóstico de EGPA durante al menos 6 meses antes del enrolamiento y antecedentes de enfermedad recidivante con recaídas o refractaria, y estaban recibiendo una dosis estable de prednisolona oral o de prednisona superior o igual a 7,5 mg/día (pero no más de 50 mg/día) desde por lo menos 4 semanas antes del enrolamiento (ver **Estudios clínicos**). De los pacientes enrolados, el 59% eran mujeres; el 92% eran de raza blanca, y la edad osciló de 20 a 71 años. No se identificaron otras reacciones adversas que no fueran las que se informaron en los estudios de asma grave.

Reacciones sistémicas, incluso reacciones de hipersensibilidad

En el estudio de 52 semanas, el porcentaje de pacientes que presentaron reacciones sistémicas (alérgicas y no alérgicas) fue del 6% en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA y del 1% en el grupo de placebo y. El 4% de los pacientes del grupo que recibió 300 mg de NUCALA y 1% de los pacientes del grupo de placebo informaron reacciones alérgicas sistémicas/de hipersensibilidad. Las manifestaciones de reacciones alérgicas sistémicas/de hipersensibilidad informadas en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA incluyeron erupción, prurito, rubefacción, fatiga, hipertensión, sensación de calor en el tronco y el cuello, frío en las extremidades, disnea y estridor.

Se informaron reacciones no alérgicas sistémicas en 1 paciente (1%) del grupo que recibió 300 mg de NUCALA y en ninguno de los pacientes del grupo de placebo. La manifestación informada de reacciones no alérgicas sistémicas en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA fue angioedema. La mitad de las reacciones sistémicas en los pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA (2/4) se manifestaron el día de la dosis.

Reacciones en la zona de inyección

Se produjeron reacciones en la zona de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, inflamación) en una tasa del 15% en los pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA, en comparación con el 13% de los pacientes que recibieron placebo.

Experiencia en estudios clínicos de síndrome hipereosinofílico

Un total de 108 pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con HES fueron evaluados en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico de 32 semanas de tratamiento. Los pacientes con HES secundario no hematológico o HES con quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α fueron excluidos del estudio. Los pacientes recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los pacientes debían haber sido tratados con una dosis estable de la terapia de base para el HES durante las 4 semanas anteriores a la aleatorización (ver **Estudios clínicos**). De los pacientes enrolados, el 53% eran mujeres, el 93% era de raza blanca, y tenían entre 12 y 82 años de edad. No se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas en los estudios de asma severa.

Reacciones sistémicas, incluidas reacciones de hipersensibilidad

En el estudio, no se reportaron reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad tipo I). Un paciente (2%) en el grupo que recibía 300 mg de NUCALA y ningún paciente del grupo de placebo reportaron otras

reacciones sistémicas. La manifestación reportada de otras reacciones sistémicas fue una reacción cutánea multifocal el día de la dosis.

Reacciones en la zona de inyección

Se produjeron reacciones en la zona de inyección (por ejemplo, ardor, picazón) en una tasa del 7% en los pacientes que recibieron 300 mg de NUCALA en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo.

Immunogenicidad

En pacientes adultos y adolescentes con asma grave que recibieron 100 mg de NUCALA, 15/260 (6%) desarrollaron anticuerpos anti-mepolizumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 1 paciente con asma que recibió NUCALA 100 mg. Los anticuerpos anti-mepolizumab incrementaron levemente (alrededor del 20%) la depuración de mepolizumab. No hubo evidencias de correlación entre las titulaciones del anticuerpo anti-mepolizumab y el cambio en el nivel de eosinófilos. Se desconoce la relevancia clínica de la presencia de anticuerpos anti-mepolizumab. En el estudio clínico de niños entre 6 y 11 años de edad con asma grave que recibieron 40 o 100 mg de NUCALA, 2/35 sujetos (6%) presentaron anticuerpos antimepolizumab detectables durante la fase corta inicial del estudio. Ningún niño presentó anticuerpos antimepolizumab detectables durante la fase prolongada del estudio.

En los pacientes con EGPA que recibieron 300 mg de NUCALA, 1/68 sujetos (<2%) presentaron anticuerpos anti-mepolizumab detectables. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en ningún paciente con EGPA. En pacientes adultos y adolescentes con HES que recibieron 300 mg de NUCALA, 1/53 (2%) presentó anticuerpos antimepolizumab detectables. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en los pacientes con HES.

La frecuencia informada de los anticuerpos anti-mepolizumab puede subestimar la frecuencia real debido a la menor sensibilidad del ensayo en presencia de una elevada concentración del fármaco.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados dieron 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, incluidas la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de extracción de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas informadas a partir de los estudios clínicos, se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de NUCALA con posterioridad a la aprobación. Como estas reacciones se informaron de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estos eventos se eligieron para la inclusión por su seriedad, frecuencia de notificación o relación causal con NUCALA, o una combinación de estos factores.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

Preparación y administración del vial para inyección de NUCALA

NUCALA para inyección subcutánea debe ser reconstituido y administrado por un profesional de la salud. De acuerdo con la práctica clínica, se recomienda monitorear a los pacientes luego de administrar fármacos biológicos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Instrucciones para la reconstitución

1. Reconstituir NUCALA para inyección subcutánea en el vial con 1,2 ml de agua estéril para inyectables USP, 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. No mezclar con otros medicamentos.

2. El agua estéril para inyectables debe dirigirse verticalmente al centro del polvo liofilizado, el cual puede tener la apariencia de un disco. Girar suavemente el vial durante 10 segundos con un movimiento circular en intervalos de 15 segundos, hasta que se disuelva el polvo.

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

3. Si se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánica (un agitador) para reconstituir NUCALA para inyección subcutánea, la reconstitución puede realizarse a 450 rpm durante no más de 10 minutos. Alternativamente, es aceptable la reconstitución a 1.000 rpm durante no más de 5 minutos.
4. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida para determinar presencia de partículas y transparencia antes de su uso. La solución debe ser límpida a opalescente e incolora a amarillo claro o marrón claro, esencialmente sin partículas. Sin embargo, es de esperar que se formen pequeñas burbujas de aire. Si se observan partículas en la solución o si ésta es turbia o lechosa, la solución no debe administrarse.
5. Si la solución reconstituida no se utiliza de inmediato:
 - Almacenar a menos de 30°C.
 - Descartar si no se utiliza dentro de las 8 horas después de la reconstitución.
 - No congelar.

Administración de la dosis de 100 mg

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 para inyección subcutánea 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.

Administración de la dosis de 40 mg

1. Para la administración subcutánea, usar preferentemente una jeringa de polipropileno de 1 ml con una aguja descartable calibre 21G a 27G x 0,5 pulgadas (13 mm).
2. Justo antes de la administración, extraer 0,4 ml de NUCALA reconstituido para inyección. No agitar la solución reconstituida durante el procedimiento, ya que el producto puede formar espuma o precipitarse.
3. Administrar la inyección de 0,4 ml (equivalente a 40 mg de mepolizumab) de manera subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen.

Cada vial de NUCALA para inyección debe usarse para un solo paciente y todo el excedente del contenido debe descartarse.

Información de asesoramiento para el paciente

Aconsejar al paciente que lea la Información para el Paciente aprobada por ANMAT.

Reacciones de hipersensibilidad

Informar a los pacientes que se han producido reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, urticaria, erupción) luego de administrar NUCALA. Informar al paciente que se comunique con su médico si presenta dichas reacciones.

No utilizar para tratar síntomas agudos o deterioro de la enfermedad

Informar a los pacientes que NUCALA no se usa para tratar los síntomas agudos del asma o las exacerbaciones agudas. Informar a los pacientes que deben consultar al médico si su asma continúa sin ser controlada o se agrava luego de iniciar el tratamiento con NUCALA.

Infecciones oportunistas: Herpes Zóster

Informar a los pacientes que se han producido infecciones por herpes zóster en pacientes que recibieron NUCALA, y cuando corresponda desde el punto de vista médico, informar a los pacientes que deben tener en cuenta la vacunación.

Reducción de la dosis de corticosteroides

Informar a los pacientes que no deben discontinuar los corticosteroides sistémicos o inhalados, excepto con la supervisión directa de un médico. Informar a los pacientes que la reducción de la dosis de corticosteroides puede asociarse con síntomas sistémicos de abstinencia y/o desenmascarar condiciones ya suprimidas con una terapia sistémica de corticosteroides.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay tratamiento específico para una sobredosis con mepolizumab. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento paliativo, con controles adecuados, según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: 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.

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° 58.372.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana, 90, Parma, San Polo di Torrile, Italia.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

FDA USPI Septiembre 2020

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK. ©
20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.04 19:03:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.04 19:03:14 -03:00

NUCALA

MEPOLIZUMAB 100 mg/ml

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es NUCALA y para que se usa?
2. Cómo se administra NUCALA
3. Posibles reacciones adversas
4. Como conservar NUCALA
5. Contenido del envase y otra información
6. Leyendas finales

1. ¿Qué es NUCALA y para que se usa?

- NUCALA es un medicamento recetado que se utiliza para:
 - El mantenimiento del asma grave en personas de 6 años de edad y mayores cuyo asma no está controlado con sus medicamentos actuales. NUCALA ayuda a prevenir ataques graves de asma (exacerbaciones). NUCALA no se usa para tratar los problemas respiratorios repentinos que ocurren con el asma.
 - El tratamiento de adultos que sufren de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, por sus siglas en inglés). NUCALA ayuda a reducir los síntomas y las exacerbaciones, y puede permitir a su médico disminuir el uso de corticosteroides orales.
 - Para el tratamiento de personas de 12 años de edad y mayores con síndrome hipereosinofílico (HES). NUCALA ayuda a reducir los síntomas y prevenir los brotes.
- Los medicamentos como NUCALA reducen los eosinófilos en sangre. Los eosinófilos son un tipo de glóbulo blanco que puede contribuir a su enfermedad.

Se desconoce si NUCALA es seguro y efectivo en niños menores de 6 años de edad con asma grave. Se desconoce si NUCALA es seguro y efectivo en niños y adolescentes con EGPA menores de 18 años de edad. Se desconoce si NUCALA es seguro y efectivo en niños que padecen HES menores de 12 años de edad. **No use NUCALA** si es alérgico a mepolizumab o a cualquiera de los ingredientes de NUCALA. Ver la lista completa de los ingredientes de NUCALA al final de la Información para el Paciente.

Antes de recibir NUCALA, informe a su médico acerca de todas sus afecciones clínicas, incluyendo si:

- presenta una infección parasitaria (helminto).
- está tomando corticosteroides orales o inhalados. **No** deje de tomar los corticosteroides, a menos que su médico lo indique. Esto puede hacer que regresen otros síntomas que estaban controlados por corticosteroides.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si NUCALA puede dañar al feto. Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con NUCALA comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.
- está amamantando o planea amamantar. Usted y su médico deben decidir si usted utilizará NUCALA mientras amamanta. Consulte primero a su médico antes de utilizar este medicamento.
- Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con NUCALA comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

No deje de tomar los demás medicamentos, a menos que su médico lo indique.

2. Cómo se administra NUCALA

Su médico le indicará la dosis adecuada según el motivo por el que necesite el tratamiento.. **En**

el caso de que la inyección sea administrada por un profesional de la salud:

-Un profesional de la salud le administrará NUCALA mediante una inyección justo bajo su piel (inyección subcutánea) cada 4 semanas.

3. Posibles reacciones adversas

NUCALA puede provocar reacciones adversas serias, incluidas las siguientes:

• **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluso anafilaxia.**

Pueden producirse reacciones alérgicas serias luego de que usted reciba la inyección de NUCALA. En algunos casos, las reacciones alérgicas pueden manifestarse horas o días después de recibir una dosis de NUCALA. Informe a su médico o solicite ayuda de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica:

- Inflamación del rostro, la boca y la lengua. ○ Problemas para respirar. ○ Desmayos, mareos, desvanecimiento (presión arterial baja). ○ Erupción.
- Urticaria

• **Infecciones por Herpes Zóster**

Han ocurrido casos de Herpes Zóster en personas que recibieron NUCALA. **Los efectos secundarios más frecuentes de NUCALA incluyen:** dolor de cabeza, reacciones en la zona de inyección (dolor, enrojecimiento, inflamación, picazón o sensación de ardor en la zona de inyección), dolor de espada y cansancio (fatiga).

Estas no son todas las posibles reacciones adversas de NUCALA. Consulte a su médico para solicitar asesoramiento

Informe de reacciones adversas

Si usted padece eventos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles eventos adversos no listados en este prospecto. Al informar eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

4. Cómo conservar NUCALA

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

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.

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico como tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudaran a proteger el medio ambiente.

5. Contenido del envase y otra información

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 para ajustar a pH 7,0.

Aspecto del producto y contenido del envase

Envases conteniendo un vial de polvo liofilizado estéril.

NUCALA se suministra como un polvo liofilizado estéril y sin conservantes para reconstitución e inyección subcutánea en vial de vidrio. El tapón del vial no está hecho de látex de goma natural.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de NUCALA.

En ocasiones, se recetan medicamentos para fines que no son los que se mencionan en esta Información para el Paciente. No le de NUCALA a otras personas, incluso si éstas tuviesen los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño. Puede consultar a su farmacéutico o a su médico si desea obtener información sobre NUCALA detallada en el prospecto destinado para los profesionales de la salud.

6. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de NUCALA, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños. No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede usar NUCALA hasta el último día del mes indicado en el envase. No use NUCALA luego de la fecha de vencimiento.

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 0800-3331234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.372.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana, 90, Parma, San Polo di Torrile, Italia.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900. FDA USPI Septiembre 2020

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK. ©
20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.04 19:04:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.04 19:04:17 -03:00