



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-1207-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 23 de Octubre de 2018

**Referencia:** 1-0047-1110-000307-18-5

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-307-18-5 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 la autorización de nueva indicación, rótulos, prospecto e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada NUCALA/MEPOLIZUMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.372.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 481 a 485 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 modificatorias.

Por ello,

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

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°.** - Autorizanse a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. la nueva indicación,

rótulos, prospecto e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada NUCALA/MEPOLIZUMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.372.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2018-50534318-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2018-50523613-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2018-50523721-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-50523815-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000307-18-5

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2018.10.23 17:20:32 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica  
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=GUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.23 17:20:36 -0300'

## ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 58.372 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: NUCALA / MEPOLIZUMAB

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
INDICACION	Disposición ANMAT N° 5107/17	Indicado como: -Tratamiento de mantenimiento del asma grave en pacientes de 12 años o más y que tienen un fenotipo eosinofílico. Limitaciones de uso: NUCALA no está indicado para aliviar broncoespasmos agudos o estado asmático. -Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis. NUCALA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que sufren de granulomatosis eosinofílica con poliangiitis. -Indicaciones autorizadas según Disposición ANMAT N° 5107/17.

IF-2018-50534318-APN-DECBR#ANMAT

**El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.**

**EXPEDIENTE N° 1-47-1110-307-18-5**

**IF-2018-50534318-APN-DECBR#ANMAT**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-50534318-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 9 de Octubre de 2018

**Referencia:** Anexo 1110-307-18-5

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.10.09 14:27:42 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.09 14:27:44 -03'00'





PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

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

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° 58.372.

Lote / vencimiento: .....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Logo GlaxoSmithKline

Logo GlaxoSmithKline

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

IF-2018-50523613-APN-DECBR#ANMAT



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

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

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° 58.372.  
Lote / vencimiento: .....

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

Logo GlaxoSmithKline

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

IF-2018-50523613-APN-DECBR#ANMAT









República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-50523613-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 9 de Octubre de 2018

**Referencia:** Rotulo NUCALA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.10.09 14:06:35 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.09 14:06:38 -03'00'



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta Bajo Receta

Industria Italiana

#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial<sup>1</sup> de NUCALA 100 mg contiene:

Mepolizumab 144 mg<sup>2</sup>; sacarosa 197,5-256,8 mg; fosfato de sodio dibásico heptahidrato 8,82-11,47 mg; polisorbato 80 0,82-1,07 mg; ácido clorhídrico<sup>3</sup> c.s. para ajustar el pH.

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 retrada 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 12 años o más y que tienen un fenotipo eosinofílico (ver Estudios Clínicos)

##### Limitaciones de uso

NUCALA no está indicado para aliviar broncoespasmos 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, por sus siglas en inglés).

#### 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 se suministra como un polvo liofilizado estéril, blanco, sin conservantes para inyección subcutánea luego de la reconstitución. Al reconstituir con 1,2 ml de agua para inyectables (ver POSOLOGÍA Y MODO DE Y ADMINISTRACIÓN) la concentración resultante es de 100 mg/ml.

##### 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 y EGPA. 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 y EGPA 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 con asma y niveles de eosinófilos en sangre > 200 células/ $\mu$ l. 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. 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 observó 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 exacerbación en sujetos con asma con rango de dosis (estudio 1), avalaron la evaluación de mepolizumab 75 mg administración intravenosa y 100 mg administración subcutánea en los estudios confirmatorios de asma (ver **Estudios clínicos**).

Después de la administración subcutánea de una dosis de 100 mg cada 4 semanas durante 32 semanas (estudio 2) en sujetos con asma, los eosinófilos sanguíneos disminuyeron hasta una media geométrica del recuento de 40 células/ $\mu$ 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 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento.

Luego de la administración subcutánea de 300 mg de mepolizumab cada 4 semanas durante 52 semanas en sujetos con EGPA, los eosinófilos en sangre se redujeron hasta alcanzar una media geométrica en el recuento de 38 células/ $\mu$ l. 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**).

### **Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración subcutánea en sujetos 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 los sujetos con EGPA fueron similares a las propiedades farmacocinéticas que se observaron en los sujetos con asma grave.

La exposición sistémica luego de administrar 300 mg de mepolizumab por vía subcutánea a sujetos con EGPA fue unas 3 veces la que tuvo mepolizumab 100 mg administrado por vía subcutánea en sujetos con asma grave (estudio 2).

#### *Absorción*

Después de la administración subcutánea en el brazo de sujetos 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 estable.

Después de administraciones subcutáneas repetidas una vez cada 4 semanas se produce una acumulación al doble, aproximadamente, en el estado de equilibrio.

#### *Distribución*

Se calcula que el volumen central de distribución de mepolizumab en la población de pacientes con asma es de 3,6 l para un individuo de 70 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 subcutánea de mepolizumab, el promedio de la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) varió entre 16 y 22 días.

Se calcula que el clearance sistémico aparente de mepolizumab en la población de pacientes 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 de la población indicó que no hubo un efecto significativo de la raza y del género en el clearance de mepolizumab.

#### *Edad*

El análisis farmacocinético de la población indicó que no hubo un efecto significativo de la edad sobre el clearance de mepolizumab.

#### *Pacientes con disfunción renal*

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

IF-2018-50523721-APN-DECBR#ANMAT

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

Página 2 of 18



### *Pacientes con disfunción hepática*

No se realizaron estudios clínicos 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 de mepolizumab.

### *Estudios de Interacciones medicamentosas*

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción medicamentosa con NUCALA. En los análisis farmacocinéticos de la población 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 incluyó tres estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.

Un estudio de exacerbación y con rango de dosis (estudio 1, NCT #01000506), 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 contra el asma durante todos los estudios.

#### *Estudio de exacerbación y con rango de dosis*

El estudio 1 fue un estudio de 52 semanas con rango de dosis para la reducción de las exacerbaciones en sujetos con asma y antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año anterior, pese al uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos para control, con corticosteroides orales o sin ellos. Los sujetos enrolados en este estudio debían presentar al menos 1 de los 4 criterios predeterminados que siguen en los 12 meses anteriores: recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ l o más, recuento de eosinófilos en esputo  $\geq 3\%$  o más, concentración de óxido nítrico exhalado  $\geq 50$  ppb o más, o deterioro en el control del asma luego de una reducción igual o menor al 25% en los corticosteroides inhalados/corticosteroides orales para mantenimiento periódico. Se evaluaron tres dosis IV 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 IV y 100 mg SC en los estudios subsiguientes (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). NUCALA no está indicado para uso IV y debe administrarse solo por vía SC.

#### *Estudios confirmatorios*

Se estudió a un total de 711 sujetos con asma en dos estudios confirmatorios (estudios 2 y 3). En estos dos estudios, los sujetos debían tener eosinófilos en sangre  $\geq 150$  células/ $\mu$ l o más en la fase de selección (dentro de las 6 semanas de la dosis) o eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ l o más en un lapso de 12 meses desde el enrolamiento. El criterio de eosinófilos en sangre  $\geq 150$  células/ $\mu$ l o más 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 y antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año previo, pese al uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados más otros controladores, con corticosteroides orales o sin ellos. Los sujetos recibieron mepolizumab 75 mg IV (n = 191), NUCALA 100 mg (n = 194) o placebo (n = 191) una vez cada 4 semanas durante 32 semanas. El estudio 3 fue un estudio de 24 semanas con reducción de los corticosteroides orales en sujetos con asma que requerían su uso diario, 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 con placebo y 12,4 mg en el grupo con 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**

	<b>Estudio 1 (N = 616)</b>	<b>Estudio 2 (N = 576)</b>	<b>Estudio 3 (N = 135)</b>
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 <sub>1</sub> basal, l	1,88	1,82	1,95
% del VEF <sub>1</sub> basal previsto	60	61	59
% de reversibilidad basal	25	27	26
VEF <sub>1</sub> /CVF basales luego de SABA	0,67	0,66	0,66
Recuento de eosinófilos de la media geométrica en el período basal, células/ µl	250	290	240
Media del número de exacerbaciones en el año	3,6	3,6	3,1

VEF<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en 1 segundo

SABA = agonista beta<sub>2</sub> de acción corta

CVF = capacidad vital forzada

### Exacerbaciones

El criterio de valoración primario para los estudios 1 y 2 fue 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 IV 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 en los estudios 1 y 2 (población por intención de tratar)**

Estudio	Tratamiento	Exacerbaciones por año		
		Tasa	Diferencia	Relación de tasa (IC del 95 %)
<b>Todas las exacerbaciones</b>				
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)
<b>Exacerbaciones que requirieron de hospitalización/visita a la guardia</b>				
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)





con las siguientes categorías: disminución del 90% al 100%, disminución del 75% al <90%, disminución del 50% al <75%, disminución del >0% al <50% y sin mejora (es decir, sin cambios, o 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. 16 (23%) sujetos del grupo que recibió NUCALA 100 mg frente a 7 sujetos (11%) del grupo con placebo tuvieron una reducción del 90% al 100% en su dosis de corticosteroides orales. 25 sujetos (36%) del grupo que recibió NUCALA 100 mg frente a 37 sujetos (56%) del grupo con placebo fueron clasificados como sujetos sin mejora para 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 del 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/ $\mu$ l. Cinco sujetos (29%) del grupo que recibió NUCALA 100 mg frente a 0 sujetos (0%) del grupo con placebo presentaron una reducción del 90% al 100% en la dosis. Cuatro sujetos (24%) del grupo que recibió NUCALA 100 mg frente a ocho sujetos (67%) del grupo con 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 ( $VEF_1$ ) 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  $VEF_1$ .

**Tabla 3. Cambio respecto del valor basal en el  $VEF_1$  (ml) en Estudios de Asma**

Estudio	Diferencia respecto de placebo en la media del cambio respecto del $VEF_1$ basal en ml (IC del 95 %)		
	Semana 12	Semana 24	Semanas 32/52
1 <sup>a</sup>	10 (-87, 108)	5 (-98, 108)	61 (-39, 161) <sup>b</sup>
2 <sup>c</sup>	52 (-30, 134)	76 (-6, 159)	98 (11, 184) <sup>d</sup>
3 <sup>c</sup>	56 (-91, 203)	114 (-42, 271)	NC

<sup>a</sup> Dosis = 75 mg intravenosa

<sup>b</sup>  $VEF_1$  en la semana 52

<sup>c</sup> Dosis = 100 mg Subcutánea

<sup>d</sup>  $VEF_1$  en la semana 32

El efecto de mepolizumab en la función pulmonar también se evaluó en un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, que enroló 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  $VEF_1$  respecto del valor basal en la semana 12 fue numéricamente inferior en los grupos de tratamiento con mepolizumab que en el grupo con placebo.

#### **Granulomatosis eosinofílica con poliangéit**

Se evaluó a un total de 136 sujetos 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. Los criterios de valoración co-primarios fueron 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, por sus siglas en inglés) = 0 (sin vasculitis activa), además de una dosis de prednisona 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 clínico 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**

IF-2018-00023721-APN-DECBR#ANMAT  
GlaxoSmithKline Algeria S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
ABODERADA  
Página 6 de 15

	N = 136
Media de edad (y)	48,5
Mujer, n (%)	80 (59)
Raza blanca, n (%)	125 (92)
Duración (años) de EGPA, media (SD)	5,5 (4,63)
Antecedentes de $\geq 1$ 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 <sup>a</sup> (mg), mediana (rango)	12 (7,5 - 50)
Que recibe terapia inmunosupresora <sup>b</sup> , n (%)	72 (53)

<sup>a</sup> Equivalente de prednisona o prednisona.

<sup>b</sup> Por ejemplo, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico.  
EGPA = granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, SD = desviación estándar.

#### 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 6. 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 frente al 1% para placebo; OR 19,7; IC del 95%: 2,3; 167,9).

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

	Remisión (corticosteroides orales OCS $\leq 4$ mg/día + BVAS = 0)		Corticosteroides orales (OCS) $\leq 4$ mg/día		BVAS = 0	
	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68
<b>Duración acumulada durante 52 semanas, n (%)</b>						
0	55 (81)	32 (47)	46 (68)	27 (40)	6 (9)	3 (4)
>0 a <12 semanas	8 (12)	8 (12)	12 (18)	5 (7)	15 (22)	13 (19)
12 a <24 semanas	3 (4)	9 (13)	6 (9)	12 (18)	11 (16)	5 (7)
24 a <36 semanas	0	10 (15)	2 (3)	10 (15)	17 (25)	2 (3)
$\geq 36$ semanas	2 (3)	9 (13)	2 (3)	14 (21)	19 (28)	45 (66)
Odds Ratio (mepolizumab/placebo) <sup>a</sup> (IC del 95 %)		5,9 (2,7; 13,0)		5,1 (2,5; 10,4)		3,7 (1,8; 7,6)
<b>Proporción de sujetos en las semanas 36 y 48</b>						
Sujetos, n (%)	2 (3)	22 (32)	7 (10)	28 (41)	23 (34)	34 (50)
Odds Ratio (mepolizumab/placebo) <sup>a</sup> (IC del 95 %)		16,7 (3,6; 77,6)		6,6 (2,6; 17,1)		1,9 (0,9; 4,2)

<sup>a</sup> Un Odds Ratio >1 favorece a mepolizumab.



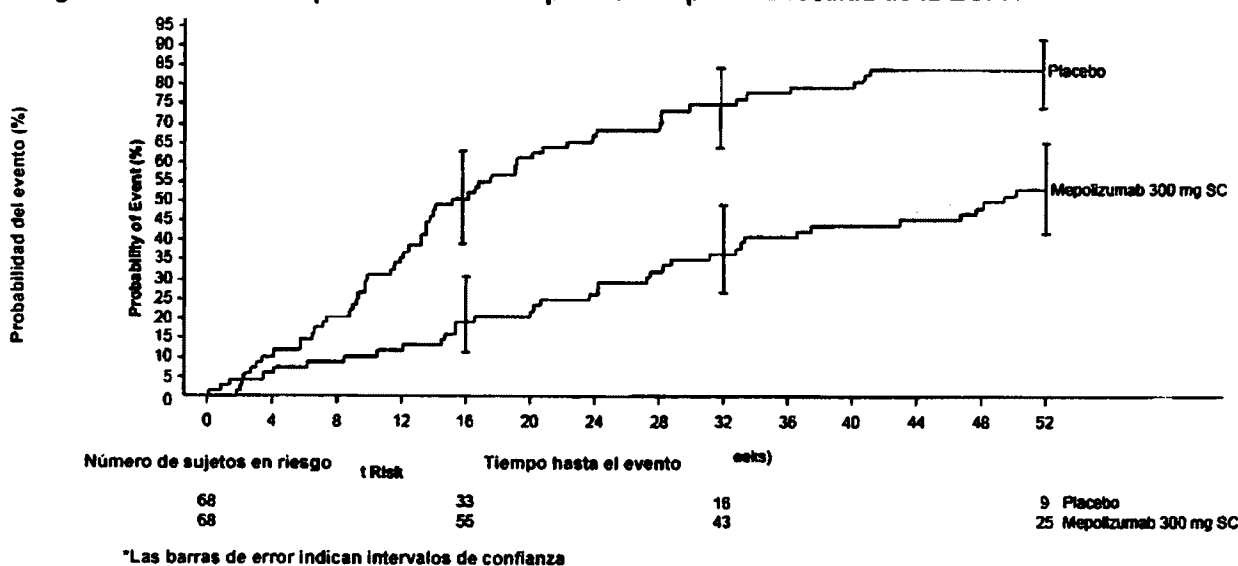
EGPA = granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, OCS = corticosteroides orales, BVAS = puntaje de actividad de la vasculitis de Birmingham.

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 prednisona/prednisolona  $\leq 7,5$  mg/día.

**Recalida**

El tiempo hasta la primera recalida (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 del 95%: 0,21; 0,5) (Figura 2). Asimismo, los sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA presentaron una reducción de la tasa de recalidas en comparación con los sujetos que recibieron placebo (relación de tasa de 0,50; IC del 95%: 0,36; 0,70 para 300 mg de NUCALA en comparación con placebo). La incidencia y el número de tipos de recalidas (vasculitis, asma, nasosinusales) fueron numéricamente inferiores con mepolizumab en comparación con placebo.

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



**Reducción de 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 oral promedio de corticosteroides 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 $\leq 4,0$ mg	3 (4)	18 (26)
>4,0 a $\leq 7,5$ mg	18 (26)	10 (15)
>7,5 mg	45 (66)	28 (41)
Comparación: mepolizumab/placebo <sup>a</sup>		
Odds Ratio <sup>b</sup>		0,20
IC del 95%		0,09; 0,41

<sup>a</sup> Se analizó usando un modelo de probabilidad proporcional con covariables de grupo de tratamiento, dosis diaria oral basal de corticosteroides, puntaje de actividad de la vasculitis de Birmingham basal y región.

<sup>b</sup> Un Odds Ratio <1 favorece a mepolizumab.



El ACQ-6, un cuestionario de 6 ítems que completa el sujeto, se creó para medir la adecuación del control del asma y el cambio en el control del asma. 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 del 95%: 0,63; 3,88 para 300 mg de NUCALA en comparación con placebo).

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

NUCALA es para uso subcutáneo solamente.

### Asma grave

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

### Granulomatosis eosinofílica con poliangéit

La dosis recomendada de NUCALA es de 300 mg administrados una vez cada 4 semanas mediante una inyección subcutánea en 3 inyecciones separadas de 100 mg cada una en el brazo, el muslo o abdomen. Se recomienda administrar las inyecciones individuales de 100 mg por lo menos a 5 cm de distancia si se administra más de 1 inyección en el mismo sitio. Preparar la dosis de 300 mg para tratar la EGPA exige reconstituir 3 viales separados de 100 mg como se describe a continuación.

## CONTRAINDICACIONES

NUCALA no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a mepolizumab o a los excipientes de la formulación.

## 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 suspenderse 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 su asma continúa sin controlar o si se agrava luego de iniciar el tratamiento con NUCALA.

### Infecciones oportunistas: herpes zoster

En estudios clínicos controlados, se manifestó herpes zoster en sujetos que recibieron 100 mg de NUCALA (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Considerar la vacunación si corresponde desde el punto de vista médico.

### Reducción de la dosis de Corticosteroides

No suspender abruptamente los corticosteroides sistémicos o inhalados 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 de corticosteroides.

### Infecciones parasitarias (helmintos)

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 temporaria hasta que la infección se resuelva.

### Interacciones

No se realizaron estudios formales de interacciones 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 parte de una reacción inflamatoria temprana en el lugar de la generación de tumores y pueden promover el





25 fueron enrolados en el estudio de exacerbación de 32 semanas (estudio 2) y tenían una media de edad de 14,8 años. Los sujetos tenían antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año anterior, pese al uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos para el control de la enfermedad con corticosteroides orales o sin ellos, y presentaron eosinófilos en sangre  $\geq 150$  células/ $\mu$ l o más en la selección, o  $\geq 300$  células/ $\mu$ l o más en un lapso de 12 meses antes del enrolamiento (ver **Estudios clínicos**). Los sujetos manifestaron una reducción en la tasa de exacerbaciones que se inclinó a favor de mepolizumab. De los 19 adolescentes que recibieron mepolizumab, 9 recibieron NUCALA 100 mg, y la media del clearance aparente en estos sujetos fue del 35% menos que la de los adultos. En general, el perfil de eventos adversos en los adolescentes fue similar a la población general en los estudios de fase 3 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos, excepto en aquellos que padecen asma.

#### *Uso geriátrico*

Los estudios clínicos de NUCALA no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más, que recibieran NUCALA (n = 46) 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 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 geriátricos, 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 zoster (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy determinadas, 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 severa**

Se evaluó a un total de 1.327 sujetos con asma en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos, de 24 a 52 semanas de duración (estudios 1, 2 y 3). De ellos, 1.192 tuvieron antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año previo al enrolamiento, pese al uso periódico de dosis altas de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos para control de la enfermedad (ensayos 1 y 2), y 135 sujetos requirieron de corticosteroides orales 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 sujetos tuvieron marcadores de inflamación eosinofílica de las vías aéreas (ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**). De los sujetos 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 sujetos recibieron NUCALA (mepolizumab 100 mg subcutáneo [SC]) durante al menos 24 semanas. Los eventos adversos serios que se presentaron en más de 1 sujeto y en un mayor porcentaje de sujetos que recibieron NUCALA 100 mg (n = 263) que placebo (n = 257) incluyeron 1 evento: herpes zoster (2 sujetos frente a 0 sujetos, respectivamente). Alrededor del 2% de los sujetos que recibieron NUCALA 100 mg se retiraron de los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con el 3% de los sujetos 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 7.

**Tabla 7. Reacciones adversas con NUCALA con una incidencia  $\geq 3\%$  y más frecuentes que con placebo en sujetos que sufren de asma (estudios 2 y 3)**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scazzari  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18466  
APODERADA  
E-2018-06523721-APN-DECBR#ANMAT





Reacción adversa	NUCALA (mepolizumab 100 mg subcutáneo) (n = 263) %	Placebo (n = 257) %
Dolor de cabeza	19	18
Reacción en el sitio de inyección	8	3
Dolor de espalda	5	4
Fatiga	5	4
Gripe	3	2
Infección del tracto urinario	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 mayor o igual al 3% más frecuentes que con placebo y que no se muestran en la Tabla 4, fueron dolor abdominal, rinitis alérgica, astenia, bronquitis, cistitis, mareos, disnea, infección del oído, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio inferior, dolor osteomuscular, 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 zoster en sujetos que recibieron mepolizumab 75 mg IV, en comparación con 2 sujetos del grupo con placebo.

#### *Reacciones sistémicas, incluso reacciones de hipersensibilidad*

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

#### *Reacciones en el sitio de inyección*

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

#### *Seguridad a largo plazo*

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

#### *Experiencia en estudios clínicos de granulomatosis eosinofílica con poliangectis*

Se evaluó a un total de 136 sujetos con EGPA en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de 52 semanas de tratamiento. Los sujetos recibieron 300 mg de NUCALA o placebo por vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Los sujetos enrolados tuvieron un diagnóstico de EGPA durante al menos 6 meses antes del enrolamiento y antecedentes de enfermedad con recaídas o refractaria, y recibieron una dosis estable de prednisona oral o de prednisona superior o igual a 7,5 mg/día (pero no más de 50 mg/día) durante por lo menos 4 semanas antes del enrolamiento (ver **Estudios clínicos**). De los sujetos enrolados, el 59% eran mujeres; el 92% era 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scorsone  
CO-DIRECTORA EJECUTIVA M.B. 18464  
APODERADA



### *Reacciones sistémicas, incluso reacciones de hipersensibilidad*

En el estudio de 52 semanas, el porcentaje de sujetos que presentaron reacciones sistémicas (alérgicas y no alérgicas) fue del 1% en el grupo con placebo y del 6% en el grupo que recibió 300 mg de NUCALA. El 1% de los sujetos del grupo con placebo y el 4% de los sujetos del grupo que recibió 300 mg de NUCALA 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, eritema, fatiga, hipertensión, sensación de calor en el tronco y el cuello, frío en las extremidades, disnea y estridor.

Informaron reacciones no alérgicas sistémicas en un sujeto (1%) del grupo que recibió 300 mg de NUCALA y ninguno de los sujetos del grupo con 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 sujetos que recibieron 300 mg de NUCALA (2/4) se manifestaron el día de la dosis.

### *Reacciones en el sitio de inyección*

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

### *Inmunogenicidad*

En los sujetos con asma que recibieron 100 mg de NUCALA, 15/260 (6%) desarrollaron anticuerpos anti-mepolizumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en un sujeto con asma que recibió NUCALA 100 mg. Los anticuerpos anti-mepolizumab incrementaron levemente (alrededor del 20%) la depuración de mepolizumab. No hubo indicios de una 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 los sujetos con EGPA que recibieron 300 mg de NUCALA, 1/68 sujetos (<2%) presentaron anticuerpos anti-mepolizumab detectables. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en ningún sujeto con EGPA. 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 los anticuerpos a mepolizumab en ensayos específicos. La incidencia observada de positividad del anticuerpo 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 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. Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

### *Uso y manipulación*

NUCALA 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 agentes biológicos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

### 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. No mezclar con otros medicamentos.
2. El agua estéril para inyectables debe dirigirse verticalmente al centro del liofilizado. Girar suavemente el vial durante 10 segundos con movimientos circulares en intervalos de 20 segundos hasta que el polvo se disuelva el polvo.

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



*Nota: No agite la solución reconstituida durante el procedimiento porque esto podría conducir a la formación de espuma o precipitación. La reconstitución se completa 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, 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 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. 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 dentro de las 8 horas después de la reconstitución.
  - 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.

#### **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. Indicar 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 zoster*

Informar a los pacientes que se han producido infecciones por herpes zoster 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 suspender 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**

En un estudio clínico se administraron dosis únicas de hasta 1,500 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 apoyo, 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. Oportativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN**

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Spasserra  
CO-DIRECTORA GENERAL de IS  
APODERADA



## 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.

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

FDA USPI Diciembre 2017

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.

Logo GlaxoSmithKline

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-50523721-APN-DECBR#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
Martes 9 de Octubre de 2018

**Referencia:** Prospecto NUCALA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.10.09 14:06:52 -0300

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.09 14:06:52 -0300



## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### NUCALA MEPOLIZUMAB 100 mg/ml 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 algún efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es NUCALA
2. Cómo se administra NUCALA
3. Posibles efectos adversos de NUCALA
4. Conservación de NUCALA
5. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es NUCALA

- NUCALA es un medicamento recetado que se utiliza junto con otros medicamentos para:
  - El mantenimiento del asma en personas de 12 años o más con asma sin controlar mediante sus medicamentos actuales. NUCALA ayuda a prevenir ataques graves de asma (exacerbaciones).
  - 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 al profesional de la salud disminuir corticosteroides orales que usted recibe.
- Los medicamentos como NUCALA reducen los eosinófilos en sangre. Los eosinófilos son un tipo de glóbulo blanco que puede contribuir a su enfermedad.
- NUCALA no se usa para tratar problemas respiratorios súbitos que ocurren con asma. Se desconoce si NUCALA es seguro y eficaz en niños con asma severa menores de 12 años de edad. Se desconoce si NUCALA es seguro y eficaz en niños y adolescentes con EGPA menores de 18 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 al profesional de la salud acerca de su afección clínica, por ejemplo:**

- si presenta una infección parasitaria (helminto).
- si está tomando medicamentos con corticosteroides orales o inhalados. No deje de tomar sus medicamentos con corticosteroides, a menos que se lo indique el profesional de la salud. Esto puede hacer que regresen otros síntomas que estaban controlados por los corticosteroides.
- si 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 y consultar a su médico.
- si está amamantando o planea amamantar. Usted y el profesional de la salud deben decidir si usted utilizará NUCALA mientras amamanta. Consulte primero con el profesional de la salud 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.

Consulte con el profesional de la salud 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 contra el asma, a menos que se lo indique el profesional de la salud.

#### 2. Cómo se administra NUCALA

NUCALA le será administrado por un profesional de la salud mediante una inyección justo bajo su piel (inyección subcutánea) 1 vez cada 4 semanas.

El profesional de la salud recetará la dosis adecuada para usted según el tratamiento que esté recibiendo.

#### 3. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NUCALA?

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



**NUCALA puede provocar efectos secundarios serios, incluidos los siguientes:**

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

Pueden producirse reacciones alérgicas serias luego de que reciba la inyección de NUCALA. Las reacciones alérgicas en ocasiones se manifiestan horas o días después de recibir una dosis de NUCALA. Informe al profesional de la salud o solicite ayuda de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica:

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

• **Infecciones por Herpes zoster**

Infecciones por Herpes zoster pueden provocar culebrilla y se han producido en personas que recibieron NUCALA.

**Los efectos secundarios más frecuentes de NUCALA incluyen dolor de cabeza, reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, inflamación, picazón o sensación de ardor en el sitio de inyección), dolor de espalda y debilidad (fatiga).**

Estas reacciones no son la totalidad de los posibles efectos secundarios de NUCALA.

**Consulte a su médico para solicitar asesoramiento**

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos no listados 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 GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**4. Conservación de NUCALA**

**Mantener 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.

**5. 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 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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.372.

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 GlaxoSmithKline Argentina S.A. - 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

FDA USPI Diciembre 2017

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scassone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA  
Página 2 de 3

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



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

IF-2018-50523815-APN-DECBR#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-50523815-APN-DECBR#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
**Martes 9 de Octubre de 2018**

**Referencia:** Info Paciente NUCALA

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.10.09 14:07:04 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.09 14:07:05 -03'00'