

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
Nucala 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

### Nucala 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

### Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de mepolizumab.

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido por tecnologia de ADN recombinante em células do ovário do hamster chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)  
Solução transparente a opalescente, incolor a amarelo pálido a castanho pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Asma eosinofílica grave

Nucala é indicado como tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade (ver secção 5.1).

#### Rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN)

Nucala é indicado como terapêutica adjuvante com corticosteroídes intransais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroídes sistémicos e/ou cirurgia não proporciona um controlo adequado da doença.

#### Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA)

Nucala é indicado como tratamento adjuvante para doentes com 6 ou mais anos de idade com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA) remitente-recorrente ou refratária.

#### Síndrome hipereosinofílica

Nucala é indicado como tratamento adjuvante para doentes adultos com síndrome hipereosinofílica inadequadamente controlada sem uma causa secundária não hematológica identificável (ver secção 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

Nucala deve ser prescrito por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da asma eosinofílica refratária grave, RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica.

### Posologia

#### Asma eosinofílica grave

##### *Adultos e adolescentes com 12 anos ou mais*

A dose recomendada de mepolizumab é de 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

#### Crianças com 6 a 11 anos de idade

A dose recomendada de mepolizumab é de 40 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

Nucala destina-se a tratamento de longa duração. A necessidade de terapêutica continuada deve ser considerada, pelo menos, numa base anual, conforme determinado pela avaliação do médico da gravidade da doença do doente e do nível de controlo das exacerbações.

### RSCcPN

#### *Adultos*

A dose recomendada de mepolizumab é de 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

Nucala destina-se a tratamento de longa duração. Tratamentos alternativos podem ser considerados em doentes que não mostraram resposta após 24 semanas de tratamento para RSCcPN. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem melhorar subsequentemente com a continuação do tratamento além das 24 semanas.

### GEPA

#### *Adultos e adolescentes com 12 anos ou mais*

A dose recomendada de mepolizumab é de 300 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

A posologia de mepolizumab em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade com GEPA foi suportada por dados de modelos e simulação (ver secção 5.2).

#### Crianças com 6 a 11 anos de idade com peso $\geq 40$ kg

A dose recomendada de mepolizumab é de 200 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

#### Crianças com 6 a 11 anos de idade com peso $< 40$ kg

A dose recomendada de mepolizumab é de 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

Nucala destina-se a tratamento de longa duração. A necessidade de terapêutica continuada deve ser revista, pelo menos, numa base anual, conforme determinado pela avaliação do médico da gravidade da doença do doente e da melhoria do controlo dos sintomas.

Os doentes que desenvolvam manifestações potencialmente fatais de GEPA devem também ser avaliados quanto à necessidade de terapêutica continuada, uma vez que Nucala não foi estudado nesta população.

### Síndrome hipereosinofílica

#### *Adultos*

A dose recomendada de mepolizumab é de 300 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

Nucala destina-se a tratamento de longa duração. A necessidade de terapêutica continuada deve ser revista, pelo menos, numa base anual, conforme determinado pela avaliação do médico da gravidade da doença do doente e do nível de controlo dos sintomas.

Os doentes que desenvolvam manifestações potencialmente fatais de síndrome hipereosinofílica também devem ser avaliados quanto à necessidade de terapêutica continuada, uma vez que Nucala não foi estudado nesta população.

### Populações especiais

#### *Doentes idosos*

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal e hepático*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

##### Asma eosinofílica grave

###### *Crianças com 6 a 11 anos de idade*

Nucala 100 mg pó para solução injetável e 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia são apropriados para administração nesta população.

Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia e 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia não são indicados para administração nesta população.

###### *Crianças com menos de 6 anos de idade*

A segurança e eficácia de mepolizumab em crianças com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### RSCcPN em crianças com menos de 18 anos de idade

A segurança e eficácia em crianças com RSCcPN com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### GEPA em crianças com menos de 6 anos de idade

A segurança e eficácia de mepolizumab em crianças com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### Síndrome hipereosinofílica em crianças com menos de 18 anos de idade

A segurança e eficácia de mepolizumab em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica

#### Modo de administração

Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia *ou* seringa pré-cheia

A caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia devem ser utilizados apenas para injeção subcutânea.

Nucala pode ser autoadministrado pelo doente ou administrado por um cuidador caso o seu profissional de saúde determine que é apropriado e o doente ou cuidador sejam treinados na técnica de injeção.

Para crianças de 6 a 11 anos, a administração tem de ser realizada por um profissional de saúde ou um cuidador treinado.

Para autoadministração os locais recomendados para injeção são o abdómen ou coxa. O cuidador pode também injetar Nucala no braço.

Para doses que requerem mais do que uma injeção, recomenda-se que cada injeção seja administrada com, pelo menos, 5 cm de distância.

As instruções detalhadas para administração subcutânea de Nucala em caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia são fornecidas nas instruções para utilização no folheto informativo.

#### *Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia*

A seringa pré-cheia deve ser utilizada apenas para injeção subcutânea.

Nucala deve ser administrado por um profissional de saúde ou por um cuidador. Pode ser administrado por um cuidador caso o profissional de saúde determine que é apropriado e o cuidador seja treinado na técnica de injeção.

Os locais recomendados para injeção são o braço, abdómen ou coxa.

As instruções detalhadas para administração subcutânea de Nucala em seringa pré-cheia são fornecidas nas instruções para utilização no folheto informativo.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado deve ser registado de forma clara.

#### Exacerbações de asma

Mepolizumab não deve ser utilizado para tratar exacerbações agudas de asma.

Durante o tratamento podem ocorrer sintomas adversos relacionados com a asma ou exacerbações. Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se a sua asma permanecer não controlada ou se agravar após o início do tratamento.

#### Corticosteroides

Não é recomendada a interrupção abrupta de corticosteroides após o início da terapêutica com mepolizumab. A redução das doses de corticosteroides, se necessária, deve ser gradual e efetuada sob a supervisão de um médico.

#### Hipersensibilidade e reações relacionadas com a administração

Após a administração de mepolizumab ocorreram reações sistémicas agudas e retardadas, incluindo reações de hipersensibilidade (por exemplo anafilaxia, urticária, angioedema, erupção cutânea, broncospasmo, hipotensão). Estas reações ocorrem geralmente horas após a administração mas, em alguns casos, têm um início retardado (isto é, tipicamente após vários dias). Estas reações podem ocorrer pela primeira vez após um tratamento de longa duração (ver secção 4.8). Em caso de reação de hipersensibilidade, deve ser iniciado o tratamento apropriado conforme clinicamente indicado.

#### Infeções parasitárias

Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções helmínticas. Os doentes com infecções helmínticas pré-existentes devem ser tratados antes de iniciar a terapêutica. Se os doentes ficarem infetados durante o tratamento com mepolizumab e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, deve ser considerada a interrupção temporária da terapêutica.

#### GEPA potencialmente fatal ou prejudicial para os órgãos

Nucala não foi estudado em doentes com manifestações de GEPA potencialmente fatais ou prejudiciais para os órgãos (ver secção 4.2).

#### Síndrome hipereosinofílica potencialmente fatal

Nucala não foi estudado em doentes com manifestações potencialmente fatais de síndrome hipereosinofílica (ver secção 4.2).

#### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

As enzimas do citocromo P450, as bombas de efluxo e os mecanismos de ligação a proteínas não estão envolvidos na depuração do mepolizumab. Foi demonstrado que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo IL-6), por interação com os seus receptores cognatos nos hepatócitos, suprimem a formação de enzimas do CYP450 e transportadores de fármacos, contudo, na asma eosinofílica refratária grave a elevação dos marcadores pró-inflamatórios sistémicos é mínima e não existe evidência de expressão do receptor alfa IL-5 nos hepatócitos. O potencial para interações com mepolizumab é, desta forma, considerado baixo.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

A informação sobre a utilização de mepolizumab em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas).

Mepolizumab atravessa a barreira placentária em macacos. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial para ser prejudicial ao feto humano é desconhecido.

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Nucala durante a gravidez. A administração de Nucala a mulheres grávidas apenas deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

### Amamentação

Não existe informação sobre a excreção de mepolizumab no leite humano. Contudo, mepolizumab foi excretado no leite de macacos cinomólogos em concentrações inferiores a 0,5% das detetadas no plasma.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão da terapêutica com Nucala tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existe informação sobre a fertilidade no ser humano. Os estudos em animais não revelaram efeitos adversos do tratamento anti-IL5 na fertilidade (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nucala sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

### Asma eosinofílica grave

Em estudos controlados com placebo em doentes adultos e adolescentes com asma eosinofílica refratária grave, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia (20%), reações no local de injeção (8%) e dorsalgia (6%).

### RSCcPN

Num estudo controlado com placebo em doentes com RSCcPN, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia (18%) e dorsalgia (7%).

### GEPA

Num estudo controlado com placebo em doentes com GEPA, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia (32%), reações no local da injeção (15%) e dorsalgia (13%). Reações alérgicas sistémicas / hipersensibilidade foram reportadas por 4% dos doentes com GEPA.

### Síndrome hipereosinofílica

Num estudo controlado com placebo em doentes com síndrome hipereosinofílica, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia (13%), infeção do trato urinário (9%), reações no local da injeção e pirexia (7% cada).

#### Resumo tabular das reações adversas

A tabela abaixo apresenta as reações adversas de estudos de asma eosinofílica grave controlados com placebo de doentes a receber 100 mg de mepolizumab por via subcutânea (SC) (n=263), de um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de 52 semanas, em doentes com RSCcPN a receber 100 mg de mepolizumab SC (n=206), em doentes com GEPA a receber 300 mg de mepolizumab SC (n=68), de um estudo de dupla ocultação, controlado com placebo de 32 semanas em pacientes com síndrome hipereosinofílica a receber 300 mg de mepolizumab por via subcutânea (SC) (n= 54) e de notificações espontâneas pós-comercialização. Os dados de segurança estão também disponíveis nos estudos de extensão abertos em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n=998) tratados durante uma média de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos). O perfil de segurança de mepolizumab em doentes com síndrome hipereosinofílica (n=102) inscritos num estudo de extensão aberta de 20 semanas foi semelhante ao perfil de segurança dos doentes no estudo principal controlado com placebo.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000, < 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\,000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório inferior Infecção do trato urinário Faringite Herpes zóster**	Frequentes  Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade (sistémicas alérgicas)* Anafilaxia**	Frequentes  Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Congestão nasal	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal alta	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eczema	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia Artralgia**	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações relacionadas com a administração (sistémicas não alérgicas)*** Reações no local da injeção Pirexia	Frequentes

\* As reações sistémicas, incluindo hipersensibilidade, foram notificadas numa incidência global comparável à do placebo nos estudos de asma eosinofílica grave. Para exemplos das manifestações associadas notificadas e uma descrição do tempo para o início, ver secção 4.4.

\*\* Proveniente de notificações espontâneas após comercialização.

\*\*\* As manifestações mais frequentes associadas com notificações de reações sistémicas não alérgicas relacionadas com a administração de doentes nos estudos de asma eosinofílica grave foram erupção cutânea, rubor e mialgia; estas manifestações foram notificadas pouco frequentemente e em <1% dos doentes a receber mepolizumab 100 mg por via subcutânea.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

### *Reações sistémicas, incluindo reações de hipersensibilidade em RSCcPN*

Num estudo controlado com placebo, de 52 semanas, foram notificadas reações alérgicas sistémicas (de hipersensibilidade de tipo I) em 2 doentes (<1%) no grupo a receber mepolizumab 100 mg e em zero doentes no grupo de placebo. Outras reações sistémicas foram notificadas por zero doentes no grupo a receber mepolizumab 100 mg e em 1 doente (<1%) no grupo de placebo.

### *Reações sistémicas, incluindo reações de hipersensibilidade na GEPA*

Num estudo controlado com placebo, de 52 semanas, a percentagem de doentes que sofreu reações sistémicas (alérgicas e não alérgicas) foi de 6% no grupo a receber 300 mg de mepolizumab e 1% no grupo de placebo. Foram notificadas reações alérgicas/de hipersensibilidade sistémicas por 4% dos doentes no grupo a receber 300 mg de mepolizumab e 1% dos doentes no grupo de placebo. Foram notificadas reações não alérgicas sistémicas (angioedema) por 1 (1%) doente no grupo a receber 300 mg de mepolizumab e zero doentes no grupo de placebo.

### *Reações sistémicas, incluindo reações de hipersensibilidade na síndrome hipereosinofílica*

Num estudo controlado com placebo de 32 semanas, 1 doente (2%) notificou uma (outra) reação sistémica no grupo a receber 300 mg de mepolizumab (reação cutânea multifocal) e zero doentes no grupo de placebo.

### *Reações no local da injeção*

#### Asma eosinofílica grave

Em estudos controlados com placebo a incidência de reações no local da injeção com mepolizumab 100 mg por via subcutânea e placebo foi de 8% e 3%, respetivamente. Estes acontecimentos foram todos não-graves, ligeiros a moderados em intensidade e a maioria resolveu-se em poucos dias. As reações no local da injeção ocorreram maioritariamente no início do tratamento e nas primeiras 3 injeções com menos notificações em injeções subsequentes. As manifestações mais frequentes notificadas com estes acontecimentos incluíram dor, eritema, tumefação, prurido e sensação de ardor.

#### RSCcPN

Num estudo controlado com placebo, ocorreram reações no local da injeção (por exemplo, eritema, prurido) em 2% dos doentes a receber mepolizumab 100 mg, em comparação com <1% em doentes a receber placebo.

#### GEPA

Num estudo controlado com placebo, ocorreram reações no local da injeção (por exemplo, dor, eritema, tumefação) a uma taxa de 15% em doentes a receber mepolizumab 300 mg, em comparação com 13% em doentes a receber placebo.

#### Síndrome hipereosinofílica

Num estudo controlado com placebo, ocorreram reações no local da injeção (por exemplo, ardor, prurido) em 7% dos doentes a receber 300 mg de mepolizumab, em comparação com 4% em doentes a receber placebo.

#### População pediátrica

#### Asma eosinofílica grave

Trinta e sete adolescentes (com idades entre os 12-17 anos) foram envolvidos em quatro estudos controlados com placebo (25 tratados com mepolizumab por via intravenosa ou subcutânea) de 24 a 52 semanas de duração. Trinta e seis doentes pediátricos (com idades entre 6-11 anos) receberam mepolizumab por via subcutânea num estudo aberto durante 12 semanas. Após a interrupção do tratamento de 8 semanas, 30 destes doentes receberam mepolizumab durante mais 52 semanas. O perfil de segurança foi semelhante ao observado nos adultos. Não foram identificadas reações adversas adicionais.

#### *Síndrome hipereosinofílica*

Quatro adolescentes com idades entre os 12 e os 17 anos foram envolvidos no estudo controlado com placebo 200622, um adolescente recebeu 300 mg de mepolizumab, e 3 adolescentes receberam placebo durante 32 semanas. Todos os 4 adolescentes continuaram para um estudo de extensão aberta de 20 semanas 205203 (ver secção 5.1).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Num ensaio clínico, foram administradas por via intravenosa doses únicas de até 1500 mg a doentes com doença eosinofílica sem evidência de toxicidades relacionadas com a dose.

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com mepolizumab. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com medidas de suporte com monitorização adequada conforme o necessário.

Deverá ser efetuada gestão adicional conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para as doenças obstrutivas das vias respiratórias, outros fármacos sistémicos para as doenças obstrutivas das vias respiratórias, código ATC: R03DX09.

#### Mecanismo de ação

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), dirigido à interleucina-5 humana (IL-5) com elevada afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. Mepolizumab inibe, com potência nanomolar, a bioatividade da IL-5 por bloqueio da ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo recetor da IL-5 expresso na superfície celular do eosinófilo, inibindo assim a sinalização da IL-5 e reduzindo a produção e sobrevivência de eosinófilos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

#### *Asma eosinofílica grave*

Em doentes com asma eosinofílica refratária grave (adultos/adolescentes), após uma dose de 100 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas durante 32 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base de 290 para 40 células/ $\mu$ l à semana 32 (n=182), uma redução de 84% comparativamente ao placebo. Esta magnitude de redução de eosinófilos sanguíneos foi mantida em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n=998) tratados durante uma média de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos) em estudos de extensão abertos.

Em crianças com 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica refratária grave às quais foi administrado mepolizumab por via subcutânea a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base à semana 52 de 306 (n=16) para 48 (n=15) após 40 mg (para peso < 40 kg) e de 331 para 44 células/ $\mu$ l (n=10) após 100 mg (para peso  $\geq$  40 kg), uma redução desde a linha de base de 85% e 87%, respectivamente.

Em adultos, adolescentes e crianças esta magnitude de redução foi observada dentro de 4 semanas de tratamento.

#### RSCcPN

Em doentes com RSCcPN, após uma dose de 100 mg de mepolizumab administrada por via subcutânea a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base à semana 52 de 390 (n=206) para 60 células/ $\mu$ l (n=126), o que corresponde a uma redução média geométrica de 83% em comparação com o placebo. Esta magnitude de redução foi observada dentro de 4 semanas de tratamento e mantida durante todo o período de tratamento de 52 semanas.

#### GEPA

Em doentes com GEPA, após uma dose de 300 mg de mepolizumab administrada por via subcutânea a cada 4 semanas, durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base de 177 (n=68) para 38 células/ $\mu$ l (n=64) na semana 52. Houve uma redução média geométrica de 83% em comparação com o placebo e esta magnitude de redução foi observada no dentro de 4 semanas de tratamento.

#### Síndrome hipereosinofílica

Após a administração de uma dose de 300 mg de mepolizumab por via subcutânea a cada 4 semanas, durante 32 semanas, em doentes com síndrome hipereosinofílica (adultos/adolescentes), foi observada uma redução nos eosinófilos sanguíneos no espaço de 2 semanas de tratamento. À semana 32, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base de 1460 (n=54) para 70 células/ $\mu$ l (n=48) e foi observada uma redução média geométrica de 92% em comparação com o placebo. Esta magnitude de redução foi mantida durante mais 20 semanas nos doentes que continuaram o tratamento com mepolizumab no estudo de extensão aberta.

#### Imunogenicidade

##### Asma eosinofílica grave, RSCcPN, GEPA e síndrome hipereosinofílica

De acordo com as propriedades imunogénicas potenciais das terapêuticas proteicas e peptídicas, após o tratamento, os doentes podem desenvolver anticorpos ao mepolizumab. Nos ensaios controlados com placebo, 15/260 (6%) dos adultos e adolescentes com asma eosinofílica refratária grave tratados com uma dose de 100 mg, 6/196 (3%) dos adultos com RSCcPN tratados com uma dose de 100 mg, e 1/68 (<2%) dos adultos com GEPA tratados com uma dose de 300 mg e 1/53 (2%) dos adultos e adolescentes com síndrome hipereosinofílica tratados com uma dose de 300 mg de mepolizumab por via subcutânea apresentaram anticorpos anti-mepolizumab detetáveis depois de terem recebido pelo menos uma dose de mepolizumab. O perfil de imunogenicidade de mepolizumab em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n=998) tratados durante uma média de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos) ou em doentes com síndrome hipereosinofílica (n=102) tratados durante 20 semanas em estudos de extensão abertos foi semelhante ao observado em estudos controlados com placebo.

Em crianças com 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica refratária grave após administração de 40 mg por via subcutânea (para peso < 40 kg) ou de 100 mg por via subcutânea (para peso  $\geq$  40 kg), 2/35 (6%) apresentaram anticorpos anti-mepolizumab detetáveis após terem recebido pelo menos uma dose de mepolizumab durante a fase inicial curta do estudo. Nenhuma criança apresentou anticorpos anti-mepolizumab detetáveis durante a fase de longa duração do estudo.

Foram detetados anticorpos neutralizantes num doente adulto com asma eosinofílica refratária grave e em zero doentes com RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica. Os anticorpos anti-mepolizumab não impactaram de forma percetível a farmacocinética e farmacodinâmica do mepolizumab na maioria dos doentes e não houve evidência de uma correlação entre os títulos de anticorpos e a alteração dos níveis sanguíneos de eosinófilos.

### Eficácia clínica

#### Asma eosinofílica grave

A eficácia de mepolizumab no tratamento de um grupo-alvo de doentes com asma eosinofílica refratária grave foi avaliada em 3 estudos clínicos aleatorizados, de dupla ocultação e de grupos paralelos com duração entre 24-52 semanas, em doentes com idade igual ou superior a 12 anos. Estes doentes ou permaneceram não controlados (pelo menos duas exacerbações graves nos 12 meses prévios) com a sua terapêutica corrente, que inclui no mínimo doses elevadas de corticosteroides inalados (ICS) mais tratamento(s) de manutenção adicional(ais) ou eram dependentes de corticosteroides sistémicos. Os tratamentos de manutenção adicionais incluíram agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de longa duração de ação (LABA), modificadores dos leucotrienos, antagonistas muscarínicos de longa duração de ação (LAMA), teofilina e corticosteroides orais (OCS).

Os dois estudos de exacerbações MEA112997 e MEA115588 envolveram um total de 1192 doentes, 60% do sexo feminino, com uma média de idades de 49 anos (intervalo 12-82). A proporção de doentes em manutenção com OCS era de 31% e 24%, respetivamente. Os doentes necessitavam de ter história de duas ou mais exacerbações graves de asma que necessitaram de tratamento com corticosteroides orais ou sistémicos nos últimos 12 meses e função pulmonar reduzida na linha de base (FEV<sub>1</sub> pré-broncodilatador <80% em adultos e <90% em adolescentes). O número médio de exacerbações no ano anterior era de 3,6 e o FEV<sub>1</sub> pré-broncodilatador médio esperado era de 60%. Os doentes continuaram a receber a sua medicação habitual para a asma durante os estudos.

Para o estudo de poupança de corticosteroides orais MEA 115575, foi envolvido um total de 135 doentes (55% eram do sexo feminino; idade média de 50 anos) que estavam a ser tratados diariamente com OCS (5-35 mg por dia), e doses elevadas de ICS mais um medicamento de manutenção adicional.

#### Estudo MEA112997 de eficácia de intervalo de dose (DREAM)

No MEA112997, um estudo multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, em grupos paralelos de 52 semanas de duração em 616 doentes com asma eosinofílica refratária grave, mepolizumab reduziu significativamente as exacerbações clinicamente significativas da asma (definidas como agravamento da asma requerendo o uso de corticosteroides orais/sistémicos e/ou hospitalização e/ou visitas às urgências hospitalares) quando administrado em doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg por via intravenosa comparativamente ao placebo (ver Tabela 1).

**Tabela 1: Frequência de exacerbações clinicamente significativas à semana 52 na população com intenção de tratar**

	Mepolizumab Intravenoso			Placebo n=155
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	
Taxa exacerbação/ano	1,24	1,46	1,15	2,40
Redução percentual	48%	39%	52%	

Rácio de taxa (IC 95%)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
Valor de p	<0,001	<0,001	<0,001	-

#### Estudo de redução de exacerbão MEA115588 (MENSA)

MEA115588 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, em grupos paralelos que avaliou a eficácia e segurança de mepolizumab como terapêutica adjuvante em 576 doentes com asma eosinofílica refratária grave definida como contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a ou igual a 150 células/ $\mu$ l no início do tratamento ou superior a ou igual a 300 células/ $\mu$ l nos últimos 12 meses.

Os doentes receberam 100 mg de mepolizumab administrado por via subcutânea, 75 mg de mepolizumab administrado por via intravenosa ou placebo uma vez a cada 4 semanas durante 32 semanas. O objetivo primário foi a frequência de exacerbões da asma clinicamente significativas e as reduções em ambos os braços de tratamento com mepolizumab comparados com placebo foram estatisticamente significativas ( $p<0,001$ ). A Tabela 2 fornece os resultados dos objetivos primário e secundários para os doentes tratados com mepolizumab por via subcutânea ou placebo.

**Tabela 2: Resultados dos objetivos primário e secundários à semana 32 na população com intenção de tratar (MEA115588)**

	Mepolizumab 100 mg (subcutâneo) N=194	Placebo N=191
<b>Objetivo primário</b>		
<b>Frequência de exacerbões clinicamente significativas</b>		
Taxa de exacerbão por ano	0,83	1,74
Redução percentual	53%	-
Rácio de taxa (IC 95%)	0,47 (0,35; 0,64)	
Valor de p	<0,001	
<b>Objetivos secundários</b>		
<b>Frequência de exacerbões que requereram hospitalizações/visitas às urgências hospitalares</b>		
Taxa de exacerbão por ano	0,08	0,20
Redução percentual	61%	-
Rácio de taxa (IC 95%)	0,39 (0,18; 0,83)	
Valor de p	0,015	
<b>Frequência de exacerbões que requereram hospitalização</b>		
Taxa de exacerbão por ano	0,03	0,10
Redução percentual	69%	-
Rácio de taxa (IC 95%)	0,31 (0,11; 0,91)	
Valor de p	0,034	
<b>FEV<sub>1</sub> (ml) pré-broncodilatador à semana 32</b>		
Linha de base (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Alteração média desde a linha de base (SE)	183 (31)	86 (31)
Diferença (mepolizumab versus placebo)	98	
IC 95%	(11; 184)	

Valor de p	0,028	
<b><i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à semana 32</i></b>		
Linha de base (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Alteração média desde a linha de base (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Diferença (mepolizumab versus placebo)	-7,0	
IC 95%	(-10,2; -3,8)	
Valor de p	<0,001	

#### Redução da taxa de exacerbação por contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base

A Tabela 3 mostra os resultados de uma análise combinada dos dois estudos de exacerbação (MEA112997 e MEA115588) por contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base. A taxa de exacerbações no braço do placebo aumentou com o aumento da contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base. A taxa de redução com mepolizumab foi superior nos doentes com contagens de eosinófilos sanguíneos superiores.

**Tabela 3: Análise combinada da taxa de exacerbações clinicamente significativas por contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base em doentes com asma eosinofílica refratária grave**

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
<b>MEA112997+MEA115588</b>		
<b>&lt;150 células/µl</b>		
n	123	66
Taxa de exacerbação por ano	1,16	1,73
Mepolizumab versus placebo		
Rácio de taxa (IC 95%)	0,67 (0,46; 0,98)	---
<b>150 a &lt;300 células/µl</b>		
n	139	86
Taxa de exacerbação por ano	1,01	1,41
Mepolizumab versus placebo		
Rácio de taxa (IC 95%)	0,72 (0,47; 1,10)	---
<b>300 a &lt;500 células/µl</b>		
n	109	76
Taxa de exacerbação por ano	1,02	1,64
Mepolizumab versus placebo		
Rácio de taxa (IC 95%)	0,62 (0,41; 0,93)	---
<b>≥500 células/µl</b>		
n	162	116
Taxa de exacerbação por ano	0,67	2,49
Mepolizumab versus placebo		
Rácio de taxa (IC 95%)	0,27 (0,19; 0,37)	---

#### Estudo MEA115575 da redução de corticosteroides orais (SIRIUS)

MEA115575 avaliou o efeito de 100 mg de mepolizumab administrado por via subcutânea na redução da necessidade de corticosteroides orais de manutenção (OCS), mantendo o controlo da asma em indivíduos com asma eosinofílica refratária grave. Os doentes tinham uma contagem sanguínea de eosinófilos de  $\geq 150/\mu\text{l}$  na linha de base ou uma contagem sanguínea de eosinófilos de  $\geq 300/\mu\text{l}$  nos 12 meses anteriores ao rastreio. Aos doentes foi administrado tratamento com mepolizumab ou placebo uma vez a cada 4 semanas ao longo do período de tratamento. Os doentes continuaram a receber a sua medicação habitual para a asma

durante o estudo, com exceção da sua dose de OCS que foi reduzida a cada 4 semanas durante a fase de redução de OCS (Semanas 4-20), desde que o controlo da asma fosse mantido.

Um total de 135 doentes foi envolvido: a média de idade era de 50 anos, 55% do sexo feminino, e 48% estavam a receber terapêutica com esteroides orais há pelo menos 5 anos. A dose média equivalente de prednisona na linha de base era de aproximadamente 13 mg por dia.

O objetivo primário foi a redução percentual na dose diária de OCS (semanas 20-24), mantendo o controlo da asma por categorias de redução de dose definidas (ver Tabela 4). As categorias predefinidas incluiram reduções percentuais que variaram de 90-100% de redução até à não redução da dose de prednisona a partir do final da fase de otimização. A comparação entre mepolizumab e placebo foi estatisticamente significativa ( $p=0,008$ ).

**Tabela 4: Resultados dos objetivos primário e secundários no MEA115575**

População com Intenção de Tratar		
	Mepolizumab 100 mg (subcutâneo) N=69	Placebo N=66
<b>Objetivo primário</b>		
<b>Redução percentual em OCS desde a linha de base (semanas 20-24)</b>		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Sem redução em OCS/falta de controlo da asma/suspensão do tratamento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (IC 95%)	2,39 (1,25; 4,56)	
Valor de p	0,008	
<b>Objetivos Secundários (semanas 20-24)</b>		
Redução na dose diária de OCS para 0 mg/d	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (IC 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
Valor de p	0,414	
Redução na dose diária de OCS para $\leq 5$ mg/dia	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
Valor de p	0,025	
Redução mediana % na dose diária de OCS desde a linha de base (IC 95%)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Diferença mediana (IC 95%)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
Valor de p	0,007	

Estudos de extensão abertos na asma eosinofílica refratária grave MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) e 201312 (COSMEX)

O perfil de eficácia de longa duração de mepolizumab em doentes com asma eosinofílica refratária grave ( $n=998$ ) tratados durante uma média de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos) nos estudos de extensão abertos MEA115666, MEA115661 e 201312 foi em geral consistente com os 3 estudos controlados com placebo.

### Rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN)

O estudo 205687 (SYNAPSE) foi um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de 52 semanas que avaliou 407 doentes com idade igual ou superior a 18 anos com RSCcPN.

Os doentes inscritos no estudo tinham de ter uma pontuação sintomática da EVA (Escala Visual Analógica) para obstrução nasal  $>5$  de uma pontuação máxima de 10, uma pontuação sintomática da EVA geral  $>7$  de uma pontuação máxima de 10 e uma pontuação de PN bilaterais endoscópicos  $\geq 5$  de uma pontuação máxima de 8 (com uma pontuação mínima de 2 em cada cavidade nasal). Os doentes também tinham que ter antecedentes de, pelo menos, uma cirurgia prévia a pólipos nasais nos 10 anos anteriores.

As principais características na linha de base incluíram a pontuação total de NP endoscópicos, média (SD) 5,5 (1,29), pontuação EVA para obstrução nasal, média (SD) 9,0 (0,83), pontuação sintomática da EVA geral, média (SD) 9,1 (0,74), a pontuação da EVA para a perda de olfato, média (SD) 9,7 (0,72) e o Teste de Resultado Sino-Nasal (SNOT-22), média (DP) 64,1 (18,32). A contagem de eosinófilos média geométrica na linha de base foi de 390 células /  $\mu\text{l}$  (95% CI: 360, 420). Adicionalmente, 27% dos doentes tinham doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA) e 48% dos doentes tiveram pelo menos 1 curso de OCS para CRSwNP nos últimos 12 meses.

Os doentes receberam uma dose de 100 mg de mepolizumab ou placebo, administrada por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas, além de terapêutica corticosteroide intranasal de base.

Os objetivos coprimários foram alteração desde a linha de base na pontuação total de PN endoscópicos à semana 52 e alteração desde a linha de base na pontuação média da EVA para obstrução nasal durante as semanas 49-52. O principal objetivo secundário foi o tempo até à primeira cirurgia a PN até à Semana 52 (cirurgia foi definida como qualquer procedimento envolvendo instrumentos que resultem em incisão e remoção de tecido [por exemplo, polipectomia] na cavidade nasal). Os doentes que receberam mepolizumab tiveram melhorias significativamente superiores (reduções) na pontuação total de PN endoscópicos à Semana 52 e na pontuação da EVA para obstrução nasal durante as semanas 49-52 em comparação com o placebo, e todos os objetivos secundários foram estatisticamente significativos a favor do mepolizumab (ver Tabela 5 e Figura 1).

**Tabela 5: Resumo dos resultados dos objetivos primários e secundários (população com intenção de tratar)**

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
<b>Objetivos coprimários</b>		
<b>Pontuação endoscópica total à semana 52<sup>a</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Alteração mediana desde a linha de base	0,0	-1,0
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,73 (-1,11; -0,34)
Melhoria $\geq 1$ ponto, n (%)	57 (28)	104 (50)
Melhoria $\geq 2$ pontos, n (%)	26 (13)	74 (36)
<b>Pontuação EVA para obstrução nasal (semanas 49 a 52)<sup>a</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Alteração mediana desde a linha de base	-0,82	-4,41
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,14 (-4,09; -2,18)
Melhoria $> 1$ ponto, n (%)	100 (50)	146 (71)
Melhoria $\geq 3$ pontos, n (%) <sup>d</sup>	73 (36)	124 (60)
<b>Principal objetivo secundário</b>		
<b>Tempo até à primeira cirurgia a pólipos nasais</b>		
Participantes com cirurgia	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (IC 95%) <sup>e</sup>		0,43 (0,25; 0,76)
Valor de p <sup>e</sup>		0,003
<b>Outros objetivos secundários</b>		
<b>Pontuação EVA geral (Semanas 49-52)<sup>a</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Alteração mediana desde a linha de base	-0,90	-4,48
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,18 (-4,10; -2,26)
Melhoria $\geq 2,5$ pontos (%) <sup>f</sup>	40	64
<b>Pontuação total SNOT-22 à semana 52<sup>a, g</sup></b>		
n	198	205
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Alteração mediana desde a linha de base	-14,0	-30,0
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-16,49 (-23,57; -9,42)
Melhoria $\geq 28$ pontos (%) <sup>f</sup>	32	54

<b>Doentes que necessitam de corticosteroides sistémicos para pólipos nasais até à Semana 52</b>		
Número de doentes com $\geq 1$ ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio para Placebo (IC 95%) <sup>h</sup>		0,58 (0,36; 0,92)
Valor de p <sup>h</sup>		0,020
<b>Pontuação EVA composta – sintomas nasais (Semanas 49-52)<sup>a, i</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Alteração mediana desde a linha de base	-0,89	-3,96
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-2,68 (-3,44; -1,91)
Melhoria $\geq 2$ pontos (%) <sup>f</sup>	40	66
<b>Pontuação EVA para perda do olfato (Semanas 49-52)<sup>a</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Alteração mediana desde a linha de base	0,00	-0,53
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,37 (-0,65; -0,08)
Melhoria $\geq 3$ pontos (%) <sup>f</sup>	19	36

<sup>a</sup> Aos doentes com cirurgia nasal/sinuplastia antes da visita foi atribuída a pior pontuação observada antes da cirurgia nasal/sinuplastia. Àqueles que abandonaram o estudo sem cirurgia nasal/sinuplastia foi atribuída a pior pontuação observada antes da desistência do estudo.

<sup>b</sup> Com base no teste da soma dos números de ordem de Wilcoxon.

<sup>c</sup> Regressão de quantis com covariáveis do grupo de tratamento, região geográfica, pontuação na linha de base e contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base log(e).

<sup>d</sup> Uma melhoria de três pontos na EVA para obstrução nasal foi identificada como uma alteração significativa no doente para esta avaliação.

<sup>e</sup> Estimado a partir do Modelo de Riscos Proporcionais de Cox com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação endoscópica total na linha de base (leitura centralizada), EVA para obstrução nasal na linha de base, contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base log(e) e número de cirurgias anteriores (1, 2,  $>2$  como ordinal).

<sup>f</sup> O limiar de melhoria foi identificado como uma alteração significativa no doente para esta avaliação

<sup>g</sup> Melhoria observada em todos os 6 domínios de sintomas e impacto associado a RSCcPN.

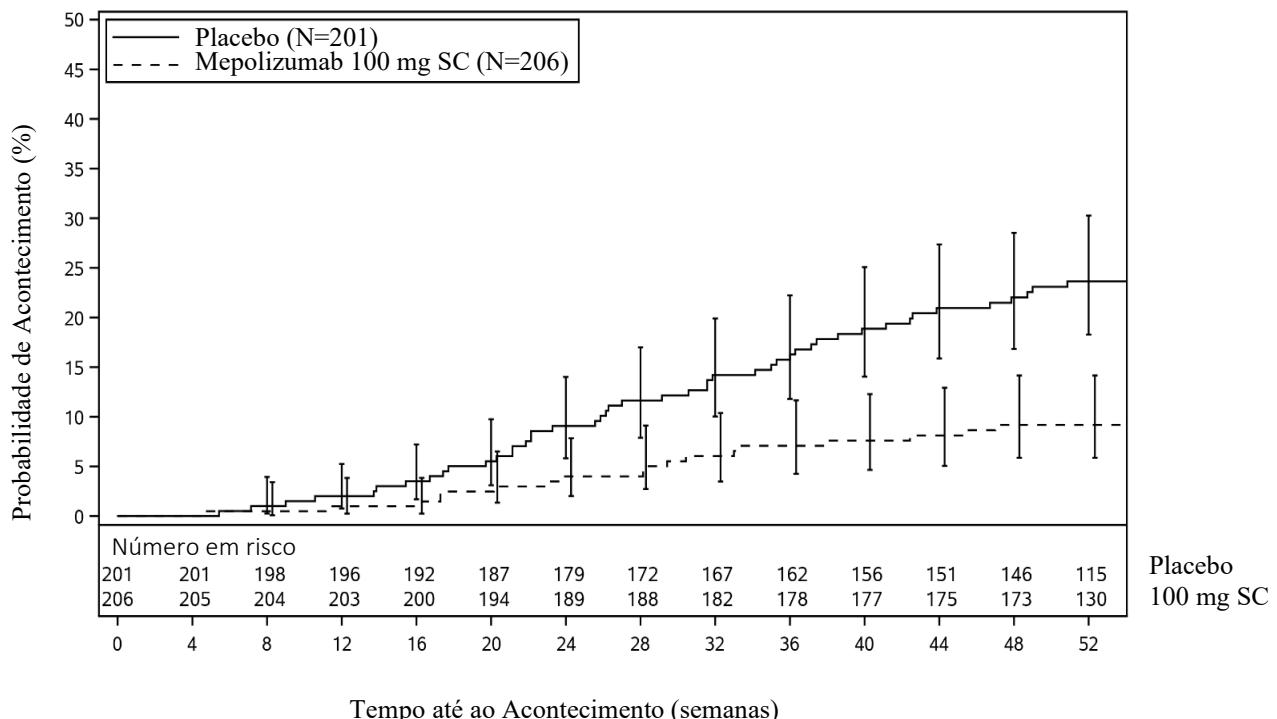
<sup>h</sup> Análise utilizando o modelo de regressão logística com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, número de ciclos de OCS para PN nos últimos 12 meses (0, 1,  $>1$  como ordinal), pontuação total de Pólipos Nasais Endoscópicos na linha de base (leitura centralizada), pontuação EVA para obstrução nasal na linha de base e contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base log(e).

<sup>i</sup> Pontuação EVA composta para obstrução nasal, corrimento nasal, muco na garganta e perda do olfato.

#### Tempo até à primeira cirurgia a PN

Durante o período de tratamento de 52 semanas, os doentes do grupo de mepolizumab tinham uma probabilidade mais baixa de serem submetidos a cirurgia a PN do que os doentes do grupo placebo. O risco de cirurgia durante o período de tratamento foi significativamente menor em 57% para os doentes tratados com mepolizumab, em comparação com placebo (*Hazard Ratio*: 0,43; IC 95% 0,25, 0,76; *p*=0,003).

**Figura 1: Curva de Kaplan Meier para o Tempo até à Primeira Cirurgia a Pólipos Nasais**



Uma análise *post-hoc* da proporção de doentes com cirurgia mostrou uma redução de 61% na probabilidade de cirurgia versus placebo (OR: 0,39; IC 95%: 0,21; 0,72;  $p = 0,003$ ).

#### Doentes RSCcPN com asma comórbida

Em 289 (71%) doentes com asma comórbida, análises pré-especificadas mostraram melhorias nos objetivos coprimários consistentes com as observadas na população em geral nos doentes que receberam 100 mg de mepolizumab em comparação com placebo. Adicionalmente, nestes doentes, houve uma melhoria superior desde a linha de base no controlo da asma à Semana 52, conforme medida pelo Questionário de Controlo da Asma (ACQ-5) para 100 mg de mepolizumab em comparação com placebo (alteração média [Q1, Q3] de -0,80 [-2,20; 0,00] e 0,00 [-1,10; 0,20], respetivamente).

#### Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA)

MEA115921 foi um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de 52 semanas, que avaliou 136 doentes adultos com GEPA, que tinham antecedentes de doença recidivante ou refratária e que cumpriram uma terapêutica com corticosteroides orais estável (OCS;  $\geq 7,5$  a  $\leq 50$  mg/dia prednisolona/prednisona), com ou sem terapêutica imunossupressora estável (excluindo ciclofosfamida). Outro tratamento padrão de base foi permitido durante o estudo. Cinquenta e três por cento ( $n=72$ ) faziam também terapêutica imunossupressora estável concomitante. Os doentes com GEPA potencialmente fatal ou prejudicial para os órgãos foram excluídos do estudo MEA115921.

Os doentes receberam ou uma dose de 300 mg de mepolizumab ou placebo administrados por via subcutânea uma vez, a cada 4 semanas, além da sua prednisolona/prednisona de base com ou sem terapêutica imunossupressora. A dose de OCS foi reduzida a critério do investigador.

#### Remissão

Os objetivos coprimários foram a duração da remissão acumulada total, definida como Índice de Atividade da Vasculite de Birmingham (BVAS)=0, mais a dose de prednisolona/prednisona  $\leq 4$  mg/dia, e a proporção de doentes em remissão nas semanas 36 e 48 do tratamento. BVAS=0 representa ausência de vasculite ativa.

Em comparação com o placebo, os doentes a receber mepolizumab 300 mg atingiram um tempo acumulado em remissão significativamente superior. Adicionalmente, em comparação com o placebo, uma proporção de

doentes significativamente mais elevada a receber mepolizumab 300 mg atingiu a remissão à Semana 36 e à Semana 48 (Tabela 6).

Para ambos os objetivos coprimários, em comparação com o placebo, o efeito benéfico observado após o tratamento com 300 mg de mepolizumab esteve presente independentemente de os doentes estarem a receber terapêutica imunossupressora além dos corticosteroides de base.

Utilizando a definição de remissão do objetivo secundário de BVAS=0 mais prednisolona/prednisona  $\leq 7,5$  mg/dia, os doentes a receber mepolizumab 300 mg também atingiram um tempo acumulado em remissão significativamente mais elevado ( $p<0,001$ ), e uma proporção de doentes mais alta estava em remissão à Semana 36 e à Semana 48 ( $p<0,001$ ), em comparação com o placebo.

**Tabela 6: Análises dos Objetivos de Eficácia Coprimários**

	Número de doentes (%)	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
<b>Duração da Remissão Acumulada ao Longo de 52 Semanas</b>		
0	55 (81)	32 (47)
>0 a <12 semanas	8 (12)	8 (12)
12 a <24 semanas	3 (4)	9 (13)
24 a <36 semanas	0	10 (15)
$\geq 36$ semanas	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
IC 95%	---	2,68; 13,03
Valor de p	---	<0,001
<b>Doentes em remissão às Semanas 36 e 48</b>	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
IC 95%	---	3,61; 77,56
Valor de p	---	<0,001

Um *odds ratio*  $>1$  favorece o mepolizumab. Remissão: BVAS=0 e dose de OCS  $\leq 4$  mg / dia.

### Recaída

Em comparação com o placebo, o tempo até à primeira recaída foi significativamente mais longo para os doentes a receber mepolizumab 300 mg ( $p<0,001$ ). Adicionalmente, os doentes a receber mepolizumab tiveram uma redução de 50% na taxa de recaída anualizada em comparação com o placebo: 1,14 vs. 2,27, respetivamente.

### Redução dos corticosteroides orais

Os doentes tratados com mepolizumab tiveram uma média de OCS diários significativamente mais baixa durante as Semanas 48-52, em comparação com os doentes que receberam placebo. Durante as Semanas 48 a 52, 59% e 44% dos doentes tratados com mepolizumab alcançaram uma dose de OCS diária média de  $\leq 7,5$  mg e  $\leq 4$  mg respetivamente, em comparação com 33% e 7% no grupo de placebo. 18% dos doentes no grupo de mepolizumab conseguiram diminuir os OCS totalmente, em comparação com 3% no grupo de placebo.

### Questionário de Controlo da Asma – 6 (ACQ-6)

Os doentes tratados com mepolizumab tiveram melhorias significativas na pontuação média do ACQ 6 durante as Semanas 49-52, em comparação com os doentes que receberam placebo.

### *Síndrome hipereosinofílica*

O estudo 200622 foi um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de 32 semanas, que avaliou 108 doentes com idade igual ou superior a 12 anos com síndrome hipereosinofílica. Os doentes

receberam 300 mg de mepolizumab ou placebo administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas, mantendo a sua terapêutica para a síndrome hipereosinofílica. No estudo 200622, a terapêutica da síndrome hipereosinofílica incluía, mas não estava limitada, a OCS, terapêutica imunossupressora, terapêutica citotóxica, ou outras terapêuticas sintomáticas associadas a síndrome hipereosinofílica, como omeprazol. Os doentes que entraram no estudo tinham sofrido, pelo menos, duas exacerbações de síndrome hipereosinofílica nos últimos 12 meses e tinham uma contagem de eosinófilos sanguíneos de  $\geq 1000$  células/ $\mu$ l durante o rastreio. Os doentes positivos para a cinase FIP1L1-PDGFR $\alpha$  foram excluídos do estudo.

O objetivo primário do estudo 200622 foi a proporção de doentes que sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica durante o período de tratamento de 32 semanas. Uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica foi definida como agravamento de sinais e sintomas clínicos de síndrome hipereosinofílica, resultando na necessidade de aumentar a terapêutica com OCS, ou aumentar/adicionar terapêutica de síndrome hipereosinofílica citotóxica ou imunossupressora, ou receber OCS ativos ocultos devido ao aumento dos eosinófilos sanguíneos (em  $\geq 2$  ocasiões).

A análise primária comparou doentes que sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica ou abandonaram o estudo nos grupos de tratamento de mepolizumab e placebo. Durante o período de tratamento de 32 semanas, 50% menos doentes sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica ou abandonaram o estudo quando tratados com 300 mg de mepolizumab, em comparação com placebo; 28% versus 56%, respetivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12, 0,64) (ver Tabela 7).

Os objetivos secundários foram o tempo até à primeira exacerbação de síndrome hipereosinofílica, a proporção de doentes que sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica durante a Semana 20 e até à Semana 32, a taxa de exacerbações de síndrome hipereosinofílica e a alteração desde a linha de base na gravidade da fadiga. Todos os objetivos secundários foram estatisticamente significativos e forneceram suporte para o objetivo primário (ver Figura 2 e Tabela 8).

**Tabela 7: Resultados do objetivo primário/análise na população com Intenção de Tratar (Estudo 200622)**

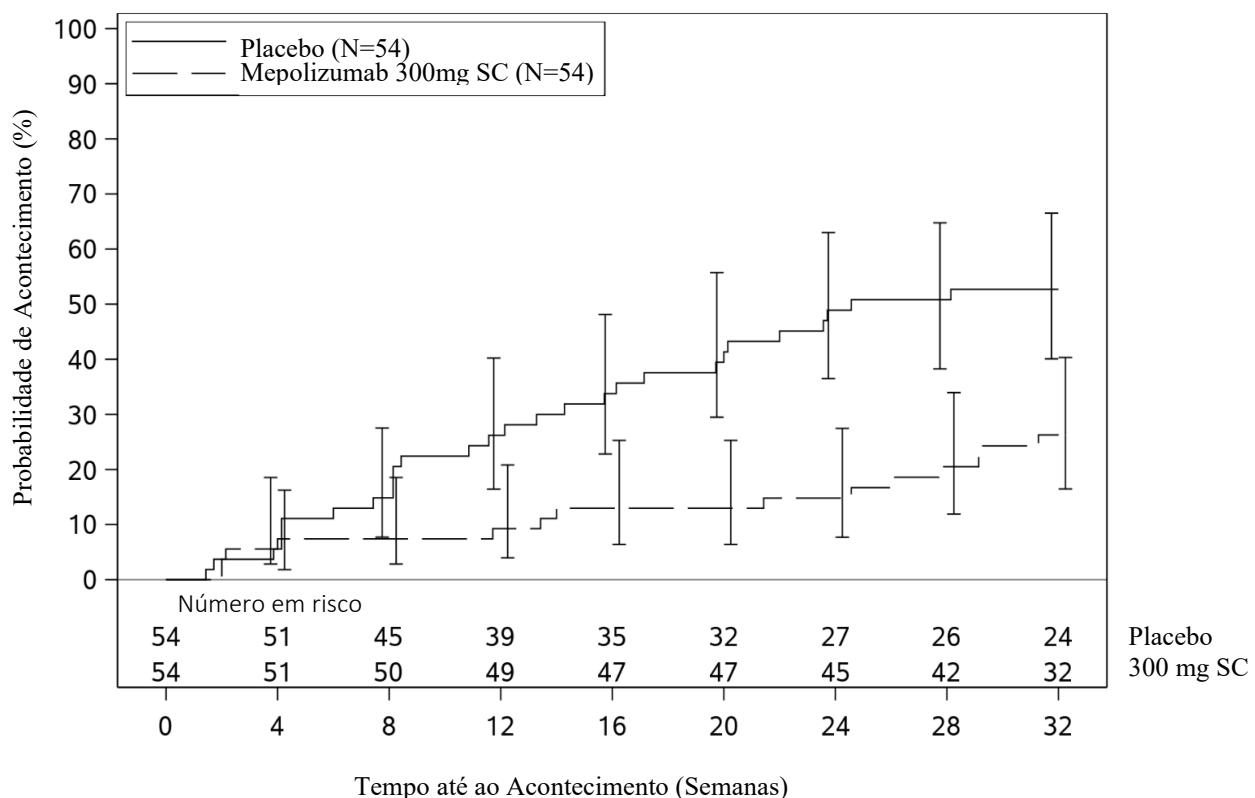
	<b>Mepolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
<b>Proporção de doentes que sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica</b>		
Doentes com $\geq 1$ exacerbação de síndrome hipereosinofílica ou que abandonaram o estudo (%)	15 (28)	30 (56)
Doentes com $\geq 1$ exacerbação de síndrome hipereosinofílica (%)	14 (26)	28 (52)
Doentes sem exacerbação de síndrome hipereosinofílica que abandonaram (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (IC 95%)	0,28 (0,12; 0,64)	
Valor de p CMH	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

#### Tempo até à primeira exacerbação

Os doentes que receberam 300 mg de mepolizumab tiveram um aumento significativo do tempo até à primeira exacerbação de síndrome hipereosinofílica, em comparação com o placebo. O risco da primeira exacerbação de síndrome hipereosinofílica durante o período de tratamento foi 66 % mais baixo para os doentes tratados com mepolizumab, em comparação com o placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC 95% 0,18, 0,67; p=0,002).

**Figura 2: Curva de Kaplan Meier para o Tempo até à Primeira Exacerbação de Síndrome Hipereosinofílica**



**Tabela 8: Resultados dos outros objetivos secundários na população com Intenção de Tratar (Estudo 200622)**

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
<b>Exacerbações de síndrome hipereosinofílica durante a semana 20 e até à semana 32, inclusive</b>		
Doentes com $\geq 1$ exacerbão de síndrome hipereosinofílica ou que abandonaram o estudo (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC 95%) <sup>a</sup>	0,33 (0,13;0,85)	
Valor de p CMH	0,02	
<b>Taxa de exacerbões de síndrome hipereosinofílica</b>		
Taxa media estimada/ano	0,50	1,46
Rácio de taxa (IC 95%) <sup>a</sup>	0,34 (0,19; 0,63)	
Valor de p do Teste da Soma dos Números de Ordem de Wilcoxon	0,002	
<b>Alteração desde a linha de base na gravidade da fadiga com base no Item 3 (pior nível de fadiga durante as últimas 24 horas) do Brief Fatigue Inventory (BFI) à semana 32<sup>b</sup></b>		
Alteração média do item 3 do BFI	-0,66	0,32
Comparação (mepolizumab vs. placebo) do valor de p do Teste da Soma dos Números de Ordem de Wilcoxon	0,036	

<sup>a</sup> rácio de taxa <1 favorece o mepolizumab.

<sup>b</sup> doentes com dados em falta incluídos com o pior valor observado. Escala BFI item 3: 0 = sem fadiga até 10 = tão mau quanto possa imaginar  
CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

### Extensão aberta (EA)

O estudo 205203 foi uma extensão aberta de 20 semanas do Estudo 200622. Foi permitido o ajuste da terapêutica da síndrome hipereosinofílica de acordo com o padrão de tratamento local, mantendo, ao mesmo tempo, o tratamento com mepolizumab com início na Semana 4. Neste estudo, o efeito do tratamento com mepolizumab na redução das exacerbações de síndrome hipereosinofílica notificado durante o Estudo 200622 foi mantido nos doentes que continuaram o tratamento com mepolizumab no estudo 205203, em que 94% (47/50) dos doentes não sofreram uma exacerbação.

Dos 72 doentes que necessitaram de OCS durante as Semanas 0 a 4 da EA, 28% dos doentes atingiram uma redução da dose de OCS diária média de  $\geq 50\%$  durante as Semanas 16 a 20.

### População pediátrica

#### *Asma eosinofílica refratária grave*

No estudo MEA115588 e no estudo 200862 de dupla ocultação controlado com placebo, foram incluídos 34 adolescentes (12 a 17 anos de idade). Do total de 34 indivíduos: 12 receberam placebo, 9 receberam 75 mg de mepolizumab por via intravenosa e 13 receberam 100 mg por via subcutânea. Numa análise combinada destes estudos, foi observada uma redução de 40% nas exacerbações clinicamente significativas nos adolescentes após tratamento com mepolizumab comparativamente ao placebo (razão da taxa 0,60; 95% IC: 0,17; 2,10).

#### *Granulomatose eosinofílica com poliangeite (GEPA)*

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e os 17 anos.

#### *Síndrome hipereosinofílica*

Quatro adolescentes (entre os 12 e os 17 anos de idade) foram inscritos no estudo 200622; um adolescente recebeu mepolizumab 300 mg, e 3 adolescentes receberam placebo durante 32 semanas. O único adolescente tratado com mepolizumab no Estudo 200622 de 32 semanas não teve uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica. Os 4 adolescentes que completaram o estudo 200622 continuaram para o estudo de extensão aberta 205203 de 20 semanas, no qual um dos 4 adolescentes sofreu uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração subcutânea em doentes com asma e RSCcPN, mepolizumab exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional à dose ao longo de um intervalo de dose de 12,5 mg a 250 mg.. A administração subcutânea de mepolizumab 300 mg teve, aproximadamente, três vezes a exposição sistémica de mepolizumab 100 mg. Após administração de uma única dose subcutânea de 100 mg em indivíduos saudáveis, a exposição sistémica ao mepolizumab foi comparável entre as formulações.

### Absorção

Após administração subcutânea a indivíduos saudáveis ou a doentes com asma, mepolizumab foi absorvido lentamente com um tempo mediano para atingir a concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) que variou de 4 a 8 dias.

Após uma administração subcutânea única no abdômen, coxa ou braço de indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de mepolizumab foi de 64%, 71% e 75%, respectivamente. Em doentes com asma, a biodisponibilidade absoluta de mepolizumab administrado por via subcutânea no braço variou entre

74-80%. Após administração subcutânea repetida a cada 4 semanas, existe uma acumulação de aproximadamente duas vezes no estado estacionário.

### Distribuição

Após uma administração intravenosa única a doentes com asma, mepolizumab distribui-se num volume de distribuição médio de 55 a 85 ml/kg.

### Biotransformação

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da IgG1, degradado por enzimas proteolíticas que estão amplamente distribuídas no organismo e não estão restritas ao tecido hepático.

### Eliminação

Após uma administração intravenosa única a doentes com asma, a depuração sistémica média (Cl) variou de 1,9 a 3,3 ml/dia/kg, com uma semivida terminal média de aproximadamente 20 dias. Após administração subcutânea de mepolizumab a semivida terminal média ( $t_{1/2}$ ) variou de 16 a 22 dias. A análise farmacocinética na população estimou que a depuração sistémica de mepolizumab era de 3,1 ml/dia/kg.

### Populações especiais

#### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

A informação disponível sobre a farmacocinética em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) em todos os estudos clínicos (N=90) é limitada. Contudo, na análise farmacocinética populacional, não existiu qualquer indicação de um efeito da idade na farmacocinética do mepolizumab ao longo do intervalo de idades dos 12 a 82 anos.

#### *Compromisso renal*

Não foram realizados estudos formais para investigar o efeito do compromisso renal na farmacocinética do mepolizumab. Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com valores de depuração da creatinina entre 50-80 ml/min. A informação disponível em doentes com valores de depuração da creatinina  $< 50$  ml/min é limitada.

#### *Compromisso hepático*

Não foram realizados estudos formais para investigar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do mepolizumab. Uma vez que mepolizumab é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não restritas ao tecido hepático, é improvável que alterações na função hepática tenham qualquer efeito na eliminação de mepolizumab.

#### *População pediátrica*

#### Asma eosinofílica grave e síndrome hipereosinofílica

A informação disponível sobre a farmacocinética na população pediátrica é limitada (59 doentes com esofagite eosinofílica, 55 doentes com asma eosinofílica refratária grave e 1 doente com síndrome hipereosinofílica). A farmacocinética de mepolizumab por via intravenosa foi avaliada numa análise farmacocinética populacional num estudo pediátrico realizado em doentes com idades entre 2-17 anos com esofagite eosinofílica. A farmacocinética pediátrica foi amplamente previsível a partir dos adultos, depois de entrar em linha de conta com o peso corporal. A farmacocinética de mepolizumab em doentes adolescentes com asma eosinofílica refratária grave ou síndrome hipereosinofílica incluídos nos estudos de fase 3 foi consistente com a dos adultos (ver secção 4.2).

A farmacocinética pediátrica após administração por via subcutânea em doentes com 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica refratária grave foi investigada num estudo aberto, não controlado com a duração de 12 semanas. A farmacocinética pediátrica foi amplamente consistente com a dos adultos e adolescentes após consideração do peso corporal e biodisponibilidade. A biodisponibilidade absoluta por via subcutânea parece completa comparada com a observada em adultos e adolescentes de 76%. A exposição após administração por via subcutânea de 40 mg (para peso  $< 40$  kg) ou de 100 mg (para peso  $\geq 40$  kg) foi 1,32 e 1,97 vezes a observada em adultos com 100 mg.

A investigação de um esquema posológico de 40 mg por via subcutânea administrado a cada 4 semanas em crianças entre 6 a 11 anos de idade, ao longo de um intervalo de peso corporal amplo de 15-70 kg por modelos de farmacocinética e simulação prevê que a exposição deste esquema posológico permanecerá, em média, dentro dos 38% em adultos com 100 mg. Este esquema posológico é considerado aceitável devido ao largo índice terapêutico do mepolizumab.

#### GEPA

A farmacocinética de mepolizumab em crianças (6 a 17 anos de idade) com GEPA foi prevista através de modelos e simulação, com base na farmacocinética de outras doenças eosinofílicas, e é expectável que seja consistente com a observada em crianças com asma eosinofílica grave. A posologia recomendada em crianças com 6 a 11 anos de idade e num intervalo de peso amplo de 15-70 kg prevê que a exposição permaneceria, em média, dentro de 26% dos adultos a 300 mg.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Como mepolizumab é um anticorpo monoclonal, não foram realizados estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade.

#### Toxicologia e/ou farmacologia animal

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança ou estudos de toxicidade de dose repetida em macacos. A administração intravenosa e subcutânea a macacos foi associada a reduções nas contagens de eosinófilos periféricos e no pulmão, sem observações toxicológicas.

Pensa-se que os eosinófilos possam estar associados com respostas do sistema imunitário a algumas infecções parasitárias. Estudos realizados em ratos tratados com anticorpos anti-IL-5 ou geneticamente deficientes em IL-5 ou eosinófilos não demonstraram capacidade diminuída para debelar infecções parasitárias. Desconhece-se a relevância destas observações para o ser humano.

#### Fertilidade

Não foi observado qualquer compromisso da fertilidade num estudo de fertilidade e toxicidade da reprodução geral em ratos realizado com um anticorpo análogo que inibe a IL-5 em ratos. Este estudo não incluiu uma avaliação de ninhada ou de descendência funcional.

#### Gravidez

Em macacos, mepolizumab não teve qualquer efeito na gravidez ou no desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal (incluindo função imunitária) da descendência. Não foram realizados exames para identificação de malformações internas ou esqueléticas. Dados em macacos cinomólogos demonstram que mepolizumab atravessou a placenta. As concentrações de mepolizumab foram cerca de 1,2-2,4 vezes superiores em lactentes do que em mães por vários meses após o parto e não afetaram o sistema imunitário dos lactentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Sacarose  
Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Polissorbato 80  
EDETATO DISSÓDICO  
Água para preparações injetáveis

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Caso necessário, a caneta pré-cheia e seringa(s) pré-cheia(s) podem ser retiradas do frigorífico e mantidas na embalagem fechada até 7 dias à temperatura ambiente (até 30°C), quando protegida da luz. A embalagem deve ser eliminada caso mantida fora do frigorífico durante mais de 7 dias.

A caneta pré-cheia ou seringa(s) pré-cheia(s) devem ser administradas num período de 8 horas assim que a embalagem seja aberta. A embalagem deve ser eliminada caso não administrada num período de 8 horas.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia

1 ml de solução numa seringa de vidro Tipo I com uma agulha fixa (aço inoxidável) numa caneta pré-cheia.

Tamanho das embalagens:

1 caneta pré-cheia

Embalagem múltipla contendo 3 (3 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

Embalagem múltipla contendo 9 (9 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Nucala 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia

1 ml de solução numa seringa de vidro Tipo I com uma agulha fixa (aço inoxidável) e proteção de segurança passiva da agulha.

Tamanho das embalagens:

1 seringa pré-cheia

Embalagem múltipla contendo 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

Embalagem múltipla contendo 9 (9 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

0,4 ml de solução numa seringa de vidro Tipo I de 1 ml com uma agulha fixa (aço inoxidável) e proteção de segurança passiva da agulha.

Tamanho das embalagens:

1 seringa pré-cheia

Embalagem múltipla contendo 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente. O líquido deve ser transparente a opalescente, incolor a amarelo pálido a castanho pálido. A solução não deverá ser utilizada se a solução estiver turva, descolorada ou contiver partículas.

Após retirar a caneta pré-cheia ou seringa(s) pré-cheia(s) do frigorífico, permitir que a caneta ou a seringa atinja a temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de injetar Nucala.

As instruções detalhadas para a administração subcutânea de Nucala em caneta pré-cheia ou seringa(s) pré-cheia(s) são fornecidas no fim do folheto informativo.

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/15/1043/003 1 caneta pré-cheia  
EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) canetas pré-cheias (embalagem múltipla)  
EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) canetas pré-cheias (embalagem múltipla)

Nucala 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/15/1043/005 1 seringa pré-cheia  
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) seringas pré-cheias (embalagem múltipla)  
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) seringas pré-cheias (embalagem múltipla)

Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/15/1043/009 1 seringa pré-cheia  
EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) seringas pré-cheias (embalagem múltipla)

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização : 02 de dezembro de 2015  
Data da última renovação: 10 de agosto de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg pó para solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de mepolizumab. Após reconstituição, cada ml de solução contém 100 mg de mepolizumab.

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido por tecnologia de ADN recombinante em células do ovário do hamster chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para solução injetável

Pó branco liofilizado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Asma eosinofílica grave

Nucala é indicado como tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade (ver secção 5.1).

#### Rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN)

Nucala é indicado como terapêutica adjuvante com corticosteroides intranasais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e/ou cirurgia não proporciona um controlo adequado da doença.

#### Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA)

Nucala é indicado como tratamento adjuvante para doentes com 6 ou mais anos de idade com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA) remitente-recorrente ou refratária.

#### Síndrome hipereosinofílica

Nucala é indicado como tratamento adjuvante para doentes adultos com síndrome hipereosinofílica inadequadamente controlada sem uma causa secundária não hematológica identificável (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Nucala deve ser prescrito por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da asma eosinofílica refratária grave, RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica.

#### Posologia

#### Asma eosinofílica grave

### *Adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade*

A dose recomendada de mepolizumab é de 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

### *Crianças com 6 a 11 anos de idade*

A dose recomendada de mepolizumab é de 40 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

Nucala destina-se a tratamento de longa duração. A necessidade de terapêutica continuada deve ser considerada, pelo menos, numa base anual, conforme determinado pela avaliação do médico da gravidade da doença do doente e do nível de controlo das exacerbações.

### RSCcPN

#### *Adultos*

A dose recomendada de mepolizumab é de 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

Nucala destina-se a tratamento de longa duração. Tratamentos alternativos podem ser considerados em doentes que não mostraram resposta após 24 semanas de tratamento para RSCcPN. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem melhorar subsequentemente com a continuação do tratamento além das 24 semanas.

### GEPA

#### *Adultos e adolescentes com 12 anos ou mais*

A dose recomendada de mepolizumab é de 300 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

A posologia de mepolizumab em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade com GEPA foi suportada por dados de modelos e simulação (ver secção 5.2).

### Crianças com 6 a 11 anos de idade com peso $\geq 40$ kg

A dose recomendada de mepolizumab é de 200 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

### Crianças com 6 a 11 anos de idade com peso $< 40$ kg

A dose recomendada de mepolizumab é de 100 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

Nucala destina-se a tratamento de longa duração. A necessidade de terapêutica continuada deve ser revista, pelo menos, numa base anual, conforme determinado pela avaliação do médico da gravidade da doença do doente e da melhoria do controlo dos sintomas.

Os doentes que desenvolvam manifestações potencialmente fatais de GEPA devem também ser avaliados quanto à necessidade de terapêutica continuada, uma vez que Nucala não foi estudado nesta população.

### Síndrome hipereosinofílica

#### *Adultos*

A dose recomendada de mepolizumab é de 300 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas.

Nucala destina-se a tratamento de longa duração. A necessidade de terapêutica continuada deve ser revista, pelo menos, numa base anual, conforme determinado pela avaliação do médico da gravidade da doença do doente e do nível de controlo dos sintomas.

Os doentes que desenvolvam manifestações potencialmente fatais de síndrome hipereosinofílica também devem ser avaliados quanto à necessidade de terapêutica continuada, uma vez que Nucala não foi estudado nesta população.

### Populações especiais

#### *Doentes idosos*

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal e hepático*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

##### Asma eosinofílica grave

###### *Crianças com menos de 6 anos de idade*

A segurança e eficácia de mepolizumab em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

###### *Crianças com 6 a 17 anos de idade*

A posologia de mepolizumab em crianças e adolescentes com idade 6 a 17 anos de idade com asma eosinofílica refratária grave foi determinada através de estudos limitados de eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica e suportada por dados de modelos e de simulação (ver secções 5.1 e 5.2).

##### RSCcPN em crianças com menos de 18 anos de idade

A segurança e eficácia em crianças com RSCcPN com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### GEPA em crianças com menos de 6 anos de idade

A segurança e eficácia de mepolizumab em crianças com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### Síndrome hipereosinofílica em crianças com menos de 18 anos de idade

A segurança e eficácia de mepolizumab em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica

### Modo de administração

Nucala destina-se apenas a injeção subcutânea e deve ser administrado por um profissional de saúde. Pode ser injetado no braço, coxa ou abdómen.

Para doses que requerem mais de uma injeção, recomenda-se que cada injeção seja administrada com pelo menos 5 cm de distância.

O pó deve ser reconstituído antes da administração e a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Cada frasco para injetáveis de mepolizumab deve ser utilizado para um único doente, e qualquer remanescente do frasco para injetáveis deverá ser eliminado.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado deve ser registado de forma clara.

##### Exacerbações de asma

Mepolizumab não deve ser utilizado para tratar exacerbações agudas de asma.

Durante o tratamento podem ocorrer sintomas adversos relacionados com a asma ou exacerbações. Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se a sua asma permanecer não controlada ou se agravar após o início do tratamento.

##### Corticosteroides

Não é recomendada a interrupção abrupta de corticosteroides após o início da terapêutica com mepolizumab. A redução das doses de corticosteroides, se necessária, deve ser gradual e efetuada sob a supervisão de um médico.

##### Hipersensibilidade e reações relacionadas com a administração

Após a administração de mepolizumab ocorreram reações sistémicas agudas e retardadas, incluindo reações de hipersensibilidade (por exemplo anafilaxia, urticária, angioedema, erupção cutânea, broncospasmo, hipotensão). Estas reações ocorrem geralmente horas após a administração mas, em alguns casos, têm um início retardado (isto é, tipicamente após vários dias). Estas reações podem ocorrer pela primeira vez após um tratamento de longa duração (ver secção 4.8). Em caso de reação de hipersensibilidade, deve ser iniciado o tratamento apropriado conforme clinicamente indicado.

##### Infeções parasitárias

Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções helmínticas. Os doentes com infecções helmínticas pré-existentes devem ser tratados antes de iniciar a terapêutica. Se os doentes ficarem infetados durante o tratamento com mepolizumab e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, deve ser considerada a interrupção temporária da terapêutica.

##### GEPA potencialmente fatal ou prejudicial para os órgãos

Nucala não foi estudado em doentes com manifestações de GEPA potencialmente fatais ou prejudiciais para os órgãos (ver secção 4.2).

#### Síndrome hipereosinofílica potencialmente fatal

Nucala não foi estudado em doentes com manifestações potencialmente fatais de síndrome hipereosinofílica (ver secção 4.2).

#### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

As enzimas do citocromo P450, as bombas de efluxo e os mecanismos de ligação a proteínas não estão envolvidos na depuração do mepolizumab. Foi demonstrado que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo IL-6), por interação com os seus receptores cognatos nos hepatócitos, suprimem a formação de enzimas do CYP450 e transportadores de fármacos, contudo, na asma eosinofílica refratária grave a elevação dos marcadores pró-inflamatórios sistémicos é mínima e não existe evidência de expressão do receptor alfa IL-5 nos hepatócitos. O potencial para interações com mepolizumab é, desta forma, considerado baixo.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A informação sobre a utilização de mepolizumab em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas).

Mepolizumab atravessa a barreira placentária em macacos. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial para ser prejudicial ao feto humano é desconhecido.

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Nucala durante a gravidez. A administração de Nucala a mulheres grávidas apenas deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

#### Amamentação

Não existe informação sobre a excreção de mepolizumab no leite humano. Contudo, mepolizumab foi excretado no leite de macacos cinomólogos em concentrações inferiores a 0,5% das detetadas no plasma.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão da terapêutica com Nucala tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não existe informação sobre a fertilidade no ser humano. Os estudos em animais não revelaram efeitos adversos do tratamento anti-IL5 na fertilidade (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Nucala sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

#### Asma eosinofílica grave

Em estudos controlados com placebo em doentes adultos e adolescentes com asma eosinofílica refratária grave, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia (20%), reações no local de administração (8%) e dorsalgia (6%).

#### RSCcPN

Num estudo controlado com placebo em doentes com RSCcPN, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia (18%) e dorsalgia (7%).

#### GEPA

Num estudo controlado com placebo em doentes com GEPA, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia (32%), reações no local da injeção (15%) e dorsalgia (13%). Reações alérgicas sistémicas / hipersensibilidade foram reportadas por 4% dos doentes com GEPA.

#### Síndrome hipereosinofílica

Num estudo controlado com placebo em doentes com síndrome hipereosinofílica, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia (13%), infecção do trato urinário (9%), reações no local da injeção e pirexia (7% cada).

### Resumo tabular das reações adversas

A tabela abaixo apresenta as reações adversas de estudos de asma eosinofílica grave controlados com placebo com frequências de doentes a receber 100 mg de mepolizumab por via subcutânea (SC) (n=263), de um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de 52 semanas, em doentes com RSCcPN a receber 100 mg de mepolizumab SC (n=206), em doentes com GEPA a receber 300 mg de mepolizumab SC (n=68), de um estudo de dupla ocultação, controlado com placebo de 32 semanas em pacientes com síndrome hipereosinofílica a receber 300 mg de mepolizumab por via subcutânea (SC) (n= 54) e de notificações espontâneas pós-comercialização. Os dados de segurança estão disponíveis nos estudos de extensão abertos em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n=998) tratados durante uma média de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos). O perfil de segurança de mepolizumab em doentes com síndrome hipereosinofílica (n=102) inscritos num estudo de extensão aberta de 20 semanas foi semelhante ao perfil de segurança dos doentes no estudo principal controlado com placebo.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório inferior Infecção do trato urinário Faringite Herpes zóster**	Frequentes  Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade (sistémicas alérgicas)* Anafilaxia**	Frequentes  Raros

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Congestão nasal	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal alta	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eczema	Frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia Artralgia**	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações relacionadas com a administração (sistémicas não alérgicas)*** Reações no local da injeção Pirexia	Frequentes

\* As reações sistémicas, incluindo hipersensibilidade, foram notificadas numa incidência global comparável à do placebo nos estudos de asma eosinofílica grave. Para exemplos das manifestações associadas notificadas e uma descrição do tempo para o início, ver secção 4.4.

\*\* Proveniente de notificações espontâneas após comercialização.

\*\*\* As manifestações mais frequentes associadas com notificações de reações sistémicas não alérgicas relacionadas com a administração de doentes nos estudos de asma eosinofílica grave foram erupção cutânea, rubor e mialgia; estas manifestações foram notificadas pouco frequentemente e em <1% dos doentes a receber mepolizumab 100 mg por via subcutânea.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações sistémicas, incluindo reações de hipersensibilidade em RSCcPN*

Num estudo controlado com placebo, de 52 semanas, foram notificadas reações alérgicas sistémicas (de hipersensibilidade de tipo I) em 2 doentes (<1%) no grupo a receber mepolizumab 100 mg e em zero doentes no grupo de placebo. Outras reações sistémicas foram notificadas por zero doentes no grupo a receber mepolizumab 100 mg e em 1 doente (<1%) no grupo de placebo.

##### *Reações sistémicas, incluindo reações de hipersensibilidade na GEPA*

Num estudo controlado com placebo de 52 semanas, a percentagem de doentes que sofreu reações sistémicas (alérgicas e não alérgicas) foi de 6% no grupo a receber 300 mg de mepolizumab e 1% no grupo de placebo. Foram notificadas reações alérgicas /de hipersensibilidade sistémicas por 4% dos doentes no grupo a receber 300 mg de mepolizumab e 1% dos doentes no grupo de placebo. Foram notificadas reações não alérgicas sistémicas (angioedema) por 1 (1%) doente no grupo a receber 300 mg de mepolizumab e zero doentes no grupo de placebo.

##### *Reações sistémicas, incluindo reações de hipersensibilidade, na síndrome hipereosinofílica*

Num estudo controlado com placebo de 32 semanas, 1 doente (2%) notificou uma (outra) reação sistémica no grupo a receber 300 mg de mepolizumab (reação cutânea multifocal) e zero doentes no grupo de placebo.

#### *Reações no local da injeção*

##### *Asma eosinofílica grave*

Em estudos controlados com placebo a incidência de reações no local da injeção com mepolizumab 100 mg por via subcutânea e placebo foi de 8% e 3%, respetivamente. Estes acontecimentos foram todos não-graves, ligeiros a moderados em intensidade e a maioria resolveu-se em poucos dias. As reações no local da injeção ocorreram maioritariamente no início do tratamento e nas primeiras 3 injeções com menos notificações em

injeções subsequentes. As manifestações mais frequentes notificadas com estes acontecimentos incluíram dor, eritema, tumefação, prurido e sensação de ardor.

#### RSCcPN

Num estudo controlado com placebo, ocorreram reações no local da injeção (por exemplo, eritema, prurido) em 2% dos doentes a receber mepolizumab 100 mg, em comparação com <1% em doentes a receber placebo.

#### GEPA

Num estudo controlado com placebo, ocorreram reações no local da injeção (por exemplo, dor, eritema, tumefação) a uma taxa de 15% em doentes a receber mepolizumab 300 mg, em comparação com 13% em doentes a receber o placebo.

#### Síndrome hipereosinofílica

Num estudo controlado com placebo, ocorreram reações no local da injeção (por exemplo, ardor, prurido) em 7% dos doentes a receber 300 mg de mepolizumab, em comparação com 4% em doentes a receber placebo.

#### População pediátrica

#### Asma eosinofílica grave

Trinta e sete adolescentes (com idades entre os 12-17 anos) foram envolvidos em quatro estudos controlados com placebo (25 tratados com mepolizumab por via intravenosa ou subcutânea) de 24 a 52 semanas de duração. Trinta e seis doentes pediátricos (com idades entre 6-11 anos) receberam mepolizumab por via subcutânea num estudo aberto durante 12 semanas. Após a interrupção do tratamento de 8 semanas, 30 destes doentes receberam mepolizumab durante mais 52 semanas. O perfil de segurança foi semelhante ao observado nos adultos. Não foram identificadas reações adversas adicionais.

#### Síndrome hipereosinofílica

Quatro adolescentes com idades entre os 12 e os 17 anos foram envolvidos no estudo controlado com placebo 200622, um adolescente recebeu 300 mg de mepolizumab, e 3 adolescentes receberam placebo durante 32 semanas. Todos os 4 adolescentes continuaram para um estudo de extensão aberta de 20 semanas 205203 (ver secção 5.1).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Num ensaio clínico, foram administradas por via intravenosa doses únicas de até 1500 mg a doentes com doença eosinofílica sem evidência de toxicidades relacionadas com a dose.

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com mepolizumab. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com medidas de suporte com monitorização adequada conforme o necessário.

Deverá ser efetuada gestão adicional conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para as doenças obstrutivas das vias respiratórias, outros fármacos sistémicos para as doenças obstrutivas das vias respiratórias, código ATC: R03DX09.

#### Mecanismo de ação

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), dirigido à interleucina-5 humana (IL-5) com elevada afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. Mepolizumab inibe, com potência nanomolar, a bioatividade da IL-5 por bloqueio da ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo recetor da IL-5 expresso na superfície celular do eosinófilo, inibindo assim a sinalização da IL-5 e reduzindo a produção e sobrevivência de eosinófilos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Asma eosinofílica grave*

Em doentes com asma eosinofílica refratária grave (adultos/adolescentes), após uma dose de 100 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas durante 32 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base de 290 para 40 células/ $\mu$ l à semana 32 (n=182), uma redução de 84% comparativamente ao placebo.

Esta magnitude de redução de eosinófilos sanguíneos foi mantida em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n=998) tratados durante uma média de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos) em estudos de extensão abertos.

Em crianças com 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica refratária grave às quais foi administrado mepolizumab por via subcutânea a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base à semana 52 de 306 (n=16) para 48 (n=15) após 40 mg (para peso < 40 kg) e de 331 para 44 células/ $\mu$ l (n=10) após 100 mg (para peso  $\geq$  40 kg), uma redução desde a linha de base de 85% e 87%, respectivamente.

Em adultos, adolescentes e crianças, esta magnitude de redução foi observada no espaço de 4 semanas de tratamento.

##### *RSCcPN*

Em doentes com RSCcPN, após uma dose de 100 mg de mepolizumab administrada por via subcutânea a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base à semana 52 de 390 (n=206) para 60 células/ $\mu$ l (n=126), o que corresponde a uma redução média geométrica de 83% em comparação com o placebo. Esta magnitude de redução foi observada no espaço de 4 semanas de tratamento e mantida durante todo o período de tratamento de 52 semanas.

##### *GEPA*

Em doentes com GEPA, após uma dose de 300 mg de mepolizumab administrada por via subcutânea a cada 4 semanas, durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base de 177 (n=68) para 38 células/ $\mu$ l (n=64) na semana 52. Houve uma redução média geométrica de 83% em comparação com o placebo e esta magnitude de redução foi observada no espaço de 4 semanas de tratamento.

#### Síndrome hipereosinofílica

Após a administração de uma dose de 300 mg de mepolizumab por via subcutânea a cada 4 semanas, durante 32 semanas, em doentes com síndrome hipereosinofílica (adultos/adolescentes), foi observada uma redução nos eosinófilos sanguíneos no espaço de 2 semanas de tratamento. À semana 32, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base de 1460 (n=54) para 70 células/ $\mu$ l (n=48) e foi observada uma redução média geométrica de 92% em comparação com o placebo. Esta magnitude de redução foi mantida durante mais 20 semanas nos doentes que continuaram o tratamento com mepolizumab no estudo de extensão aberta.

### Imunogenicidade

#### *Asma eosinofílica grave, RSCcPN, GEPA e síndrome hipereosinofílica*

De acordo com as propriedades imunogénicas potenciais das terapêuticas proteicas e peptídicas, após o tratamento, os doentes podem desenvolver anticorpos ao mepolizumab. Nos ensaios controlados com placebo, 15/260 (6%) dos adultos e adolescentes com asma eosinofílica grave tratados com uma dose de 100 mg e 6/196 (3%) dos adultos com RSCcPN tratados com uma dose de 100 mg, 1/68 (2%) dos adultos com GEPA tratados com uma dose de 300 mg e 1/53 (2%) dos adultos e adolescentes com síndrome hipereosinofílica tratados com uma dose de 300 mg de mepolizumab por via subcutânea apresentaram anticorpos anti-mepolizumab detetáveis depois de terem recebido pelo menos uma dose de mepolizumab. O perfil de imunogenicidade de mepolizumab em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n=998) tratados durante uma média de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos) ) ou em doentes com síndrome hipereosinofílica (n=102) tratados durante 20 semanas em estudos de extensão abertos foi semelhante ao observado em estudos controlados com placebo.

Em crianças com 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica refratária grave após administração de 40 mg por via subcutânea (para peso < 40 kg) ou de 100 mg por via subcutânea (para peso  $\geq$  40 kg), 2/35 (6%) apresentaram anticorpos anti-mepolizumab detetáveis após terem recebido pelo menos uma dose de mepolizumab durante a fase inicial curta do estudo. Nenhuma criança apresentou anticorpos anti-mepolizumab detetáveis durante a fase de longa duração do estudo. Foram detetados anticorpos neutralizantes num doente adulto com asma eosinofílica grave refratária e em zero doentes com RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica. Os anticorpos anti-mepolizumab não impactaram de forma perceptível a farmacocinética e farmacodinâmica do mepolizumab na maioria dos doentes e não houve evidência de uma correlação entre os títulos de anticorpos e a alteração dos níveis sanguíneos de eosinófilos.

### Eficácia clínica

#### *Asma eosinofílica grave*

A eficácia de mepolizumab no tratamento de um grupo alvo de doentes com asma eosinofílica refratária grave foi avaliada em 3 estudos clínicos aleatorizados, de dupla ocultação e de grupos paralelos com duração entre 24-52 semanas, em doentes com idade igual ou superior a 12 anos. Estes doentes ou permaneceram não controlados (pelo menos duas exacerbações graves nos 12 meses prévios) com a sua terapêutica corrente, que inclui no mínimo doses elevadas de corticosteroides inalados (ICS) mais tratamento(s) de manutenção adicional(ais) ou eram dependentes de corticosteroides sistémicos. Os tratamentos de manutenção adicionais incluíram agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de longa duração de ação (LABA), modificadores dos leucotrienos, antagonistas muscarínicos de longa duração de ação (LAMA), teofilina e corticosteroides orais (OCS).

Os dois estudos de exacerbações MEA112997 e MEA115588 envolveram um total de 1192 doentes, 60% do sexo feminino, com uma média de idades de 49 anos (intervalo 12-82). A proporção de doentes em manutenção com OCS era de 31% e 24%, respetivamente. Os doentes necessitavam de ter história de duas ou mais exacerbações graves de asma que necessitaram de tratamento com corticosteroides orais ou sistémicos nos últimos 12 meses e função pulmonar reduzida na linha de base (FEV<sub>1</sub> pré-broncodilatador <80% em adultos e <90% em adolescentes). O número médio de exacerbações no ano anterior era de 3,6 e o FEV<sub>1</sub> pré-broncodilatador médio esperado era de 60%. Os doentes continuaram a receber a sua medicação habitual para a asma durante os estudos.

Para o estudo de poupança de corticosteroides orais MEA 115575, foi envolvido um total de 135 doentes (55% eram do sexo feminino; idade média de 50 anos) que estavam a ser tratados diariamente com OCS (5-35 mg por dia), e doses elevadas de ICS mais um medicamento de manutenção adicional.

#### Estudo MEA112997 de eficácia de intervalo de dose (DREAM)

No MEA112997, um estudo multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, em grupos paralelos de 52 semanas de duração em 616 doentes com asma eosinofílica refratária grave, mepolizumab reduziu significativamente as exacerbações clinicamente significativas da asma (definidas como agravamento da asma requerendo o uso de corticosteroides orais/sistémicos e/ou hospitalização e/ou visitas às urgências hospitalares) quando administrado em doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg por via intravenosa comparativamente ao placebo (ver Tabela 1).

**Tabela 1: Frequência de exacerbações clinicamente significativas à semana 52 na população com intenção de tratar**

	Mepolizumab Intravenoso			Placebo n=155
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	
Taxa exacerbação/ano	1,24	1,46	1,15	2,40
Redução percentual	48%	39%	52%	
Rácio de taxa (IC 95%)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61(0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
Valor de p	<0,001	<0,001	<0,001	-

#### Estudo de redução de exacerbação MEA115588 (MENSA)

MEA115588 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, em grupos paralelos que avaliou a eficácia e segurança de mepolizumab como terapêutica adjuvante em 576 doentes com asma eosinofílica refratária grave definida como contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a ou igual a 150 células/ $\mu$ l no início do tratamento ou superior a ou igual a 300 células/ $\mu$ l nos últimos 12 meses.

Os doentes receberam 100 mg de mepolizumab administrado por via subcutânea, 75 mg de mepolizumab administrado por via intravenosa ou placebo uma vez a cada 4 semanas durante 32 semanas. O objetivo primário foi a frequência de exacerbações da asma clinicamente significativas e as reduções em ambos os braços de tratamento com mepolizumab comparados com placebo foram estatisticamente significativas ( $p<0,001$ ). A Tabela 2 fornece os resultados dos objetivos primário e secundários para os doentes tratados com mepolizumab por via subcutânea ou placebo.

**Tabela 2: Resultados dos objetivos primário e secundários à semana 32 na população com intenção de tratar (MEA115588)**

	Mepolizumab 100 mg (subcutâneo) N=194	Placebo N=191
<b>Objetivo primário</b>		
<b>Frequência de exacerbações clinicamente significativas</b>		
Taxa de exacerbação por ano	0,83	1,74
Redução percentual	53%	-
Rácio de taxa (IC 95%)	0,47 (0,35; 0,64)	
Valor de p	<0,001	

<b>Objetivos secundários</b>		
<b>Frequência de exacerbações que requereram hospitalizações/visitas às urgências hospitalares</b>		
Taxa de exacerbação por ano	0,08	0,20
Redução percentual	61%	—
Rácio de taxa (IC 95%)	0,39 (0,18; 0,83)	—
Valor de p	0,015	
<b>Frequência de exacerbações que requereram hospitalização</b>		
Taxa de exacerbação por ano	0,03	0,10
Redução percentual	69%	—
Rácio de taxa (IC 95%)	0,31 (0,11; 0,91)	—
Valor de p	0,034	
<b>FEV<sub>1</sub> (ml) pré-broncodilatador à semana 32</b>		
Linha de base (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Alteração média desde a linha de base (SE)	183 (31)	86 (31)
Diferença (mepolizumab versus placebo)	98	
IC 95%	(11; 184)	
Valor de p	0,028	
<b>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à semana 32</b>		
Linha de base (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Alteração média desde a linha de base (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Diferença (mepolizumab versus placebo)	-7,0	
IC 95%	(-10,2; -3,8)	
Valor de p	<0,001	

#### Redução da taxa de exacerbação por contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base

A Tabela 3 mostra os resultados de uma análise combinada dos dois estudos de exacerbação (MEA112997 e MEA115588) por contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base. A taxa de exacerbações no braço do placebo aumentou com o aumento da contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base. A taxa de redução com mepolizumab foi superior nos doentes com contagens de eosinófilos sanguíneos superiores.

**Tabela 3: Análise combinada da taxa de exacerbações clinicamente significativas por contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base em doentes com asma eosinofílica refratária grave**

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
<b>MEA112997+MEA115588</b>		
<b>&lt;150 células/<math>\mu</math>l</b>		
n	123	66
Taxa de exacerbação por ano	1,16	1,73
Mepolizumab versus placebo		
Rácio de taxa (IC 95%)	0,67 (0,46; 0,98)	---
<b>150 a &lt;300 células/<math>\mu</math>l</b>		
n	139	86
Taxa de exacerbação por ano	1,01	1,41

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
Mepolizumab versus placebo		
Rácio de taxa (IC 95%)	0,72 (0,47; 1,10)	---
<b>300 a &lt;500 células/µl</b>		
n	109	76
Taxa de exacerbação por ano	1,02	1,64
Mepolizumab versus placebo		
Rácio de taxa (IC 95%)	0,62 (0,41; 0,93)	---
<b>≥500 células/µl</b>		
n	162	116
Taxa de exacerbação por ano	0,67	2,49
Mepolizumab versus placebo		
Rácio de taxa (IC 95%)	0,27 (0,19; 0,37)	---

#### Estudo MEA115575 da redução de corticosteroides orais (SIRIUS)

MEA115575 avaliou o efeito de 100 mg de mepolizumab administrado por via subcutânea na redução da necessidade de corticosteroides orais de manutenção (OCS), mantendo o controlo da asma em indivíduos com asma eosinofílica refratária grave. Os doentes tinham uma contagem sanguínea de eosinófilos de ≥150/µl na linha de base ou uma contagem sanguínea de eosinófilos de ≥300/µl nos 12 meses anteriores ao rastreio. Aos doentes foi administrado tratamento com mepolizumab ou placebo uma vez a cada 4 semanas ao longo do período de tratamento. Os doentes continuaram a receber a sua medicação habitual para a asma durante o estudo, com exceção da sua dose de OCS que foi reduzida a cada 4 semanas durante a fase de redução de OCS (Semanas 4-20), desde que o controlo da asma fosse mantido.

Um total de 135 doentes foi envolvido: a média de idade era de 50 anos, 55% do sexo feminino, e 48% estavam a receber terapêutica com esteroides orais há pelo menos 5 anos. A dose média equivalente de prednisona na linha de base era de aproximadamente 13 mg por dia.

O objetivo primário foi a redução percentual na dose diária de OCS (semanas 20-24), mantendo o controlo da asma por categorias de redução de dose definidas (ver Tabela 4). As categorias predefinidas incluíram reduções percentuais que variaram de 90-100% de redução até à não redução da dose de prednisona a partir do final da fase de otimização. A comparação entre mepolizumab e placebo foi estatisticamente significativa ( $p=0,008$ ).

**Tabela 4: Resultados dos objetivos primário e secundários no MEA115575**

	População com Intenção de Tratar	
	Mepolizumab 100 mg (subcutâneo) N=69	Placebo N=66
<b>Objetivo primário</b>		
<b>Redução percentual em OCS desde a linha de base (semanas 20-24)</b>		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Sem redução em OCS/falta de controlo da asma/suspensão do tratamento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (IC 95%)	2,39 (1,25; 4,56)	

Valor de p	0,008	
<b>Objetivos Secundários (semanas 20-24)</b>		
Redução na dose diária de OCS para 0 mg/d	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (IC 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
Valor de p	0,414	
Redução na dose diária de OCS para $\leq$ 5 mg/dia	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
Valor de p	0,025	
Redução mediana % na dose diária de OCS desde a linha de base (IC 95%)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Diferença mediana (IC 95%)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
Valor de p	0,007	

Estudos de extensão abertos na asma eosinofílica refratária grave MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) e 201312 (COSMEX)

O perfil de eficácia de longa duração de mepolizumab em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n=998) tratados durante uma média de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos) nos estudos de extensão abertos MEA115666, MEA115661 e 201312 foi em geral consistente com os 3 estudos controlados com placebo.

#### Rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN)

O estudo 205687 (SYNAPSE) foi um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de 52 semanas que avaliou 407 doentes com idade igual ou superior a 18 anos com RSCcPN.

Os doentes inscritos no estudo tinham de ter uma pontuação sintomática da EVA (Escala Visual Analógica) para obstrução nasal  $>5$  de uma pontuação máxima de 10, uma pontuação sintomática da EVA geral  $>7$  de uma pontuação máxima de 10 e uma pontuação de PN bilaterais endoscópicos  $\geq 5$  de uma pontuação máxima de 8 (com uma pontuação mínima de 2 em cada cavidade nasal). Os doentes também tinham que ter antecedentes de, pelo menos, uma cirurgia prévia a pólipos nasais nos 10 anos anteriores.

As principais características na linha de base incluíram a pontuação total de NP endoscópicos, média (SD) 5,5 (1,29), pontuação EVA para obstrução nasal, média (SD) 9,0 (0,83), pontuação sintomática da EVA geral, média (SD) 9,1 (0,74), a pontuação da EVA para a perda de olfato, média (SD) 9,7 (0,72) e o Teste de Resultado Sino-Nasal (SNOT-22), média (DP) 64,1 (18,32). A contagem de eosinófilos média geométrica na linha de base foi de 390 células /  $\mu$ l (95% CI: 360, 420). Adicionalmente, 27% dos doentes tinham doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA) e 48% dos doentes tiveram pelo menos 1 curso de OCS para CRSwNP nos últimos 12 meses.

Os doentes receberam uma dose de 100 mg de mepolizumab ou placebo, administrada por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas, além de terapêutica corticosteroide intranasal secundária de base.

Os objetivos coprimários foram alteração desde a linha de base na pontuação total de PN endoscópicos à semana 52 e alteração desde a linha de base na pontuação média da EVA para obstrução nasal durante as semanas 49-52. O principal objetivo secundário foi o tempo até à primeira cirurgia a PN até à Semana 52 (cirurgia foi definida como qualquer procedimento envolvendo instrumentos que resultem em incisão e remoção de tecido [por exemplo, polipectomia] na cavidade nasal). Os doentes que receberam mepolizumab tiveram melhorias significativamente superiores (reduções) na pontuação total de PN endoscópicos à Semana 52 na pontuação da EVA para obstrução nasal durante as semanas 49-52 em comparação com o placebo, e todos os objetivos secundários foram estatisticamente significativos a favor do mepolizumab (ver Tabela 5 e Figura 1).

**Tabela 5: Resumo dos resultados dos objetivos primários e secundários (população com intenção de tratar)**

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
<b>Objetivos coprimários</b>		
<b>Pontuação endoscópica total à semana 52<sup>a</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Alteração mediana desde a linha de base	0,0	-1,0
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,73 (-1,11; -0,34)
Melhoria $\geq 1$ ponto, n (%)	57 (28)	104 (50)
Melhoria $\geq 2$ pontos, n (%)	26 (13)	74 (36)
<b>Pontuação EVA para obstrução nasal (semanas 49 a 52)<sup>a</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Alteração mediana desde a linha de base	-0,82	-4,41
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,14 (-4,09; -2,18)
Melhoria $> 1$ ponto, n (%)	100 (50)	146 (71)
Melhoria $\geq 3$ pontos, n (%) <sup>d</sup>	73 (36)	124 (60)
<b>Principal objetivo secundário</b>		
<b>Tempo até à primeira cirurgia a pólipos nasais</b>		
Participantes com cirurgia	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (IC 95%) <sup>e</sup>		0,43 (0,25; 0,76)
Valor de p <sup>e</sup>		0,003
<b>Outros objetivos secundários</b>		
<b>Pontuação EVA geral (Semanas 49-52)<sup>a</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min.; máx)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Alteração mediana desde a linha de base	-0,90	-4,48
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,18 (-4,10; -2,26)
Melhoria $\geq 2,5$ pontos (%) <sup>f</sup>	40	64
<b>Pontuação total SNOT-22 à semana 52<sup>a, g</sup></b>		
n	198	205
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Alteração mediana desde a linha de base	-14,0	-30,0
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-16,49 (-23,57; -9,42)
Melhoria $\geq 28$ pontos (%) <sup>f</sup>	32	54

<b>Doentes que necessitam de corticosteroides sistémicos para pólipos nasais até à Semana 52</b>		
Número de doentes com $\geq 1$ ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio para Placebo (IC 95%) <sup>h</sup>		0,58 (0,36; 0,92)
Valor de p <sup>h</sup>		0,020
<b>Pontuação EVA composta – sintomas nasais (Semanas 49-52)<sup>a, i</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Alteração mediana desde a linha de base	-0,89	-3,96
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-2,68 (-3,44; -1,91)
Melhoria $\geq 2$ pontos (%) <sup>f</sup>	40	66
<b>Pontuação EVA para perda do olfato (Semanas 49-52)<sup>a</sup></b>		
Pontuação mediana na linha de base (min., máx)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Alteração mediana desde a linha de base	0,00	-0,53
Valor de p <sup>b</sup>		<0,001
Diferença em medianas (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,37 (-0,65; -0,08)
Melhoria $\geq 3$ pontos (%) <sup>f</sup>	19	36

<sup>a</sup> Aos doentes com cirurgia nasal/sinuplastia antes da visita foi atribuída a pior pontuação observada antes da cirurgia nasal/sinuplastia. Àqueles que abandonaram o estudo sem cirurgia nasal/sinuplastia foi atribuída a pior pontuação observada antes da desistência do estudo.

<sup>b</sup> Com base no teste da soma dos números de ordem de Wilcoxon.

<sup>c</sup> Regressão de quantis com covariáveis do grupo de tratamento, região geográfica, pontuação na linha de base e contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base log(e).

<sup>d</sup> Uma melhoria de três pontos na EVA para obstrução nasal foi identificada como uma alteração significativa no doente para esta avaliação.

<sup>e</sup> Estimado a partir do Modelo de Riscos Proporcionais de Cox com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação endoscópica total na linha de base (leitura centralizada), EVA para obstrução nasal na linha de base, contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base log(e) e número de cirurgias anteriores (1, 2,  $>2$  como ordinal).

<sup>f</sup> O limiar de melhoria foi identificado como uma alteração significativa no doente para esta avaliação

<sup>g</sup> Melhoria observada em todos os 6 domínios de sintomas e impacto associado a RSCcPN.

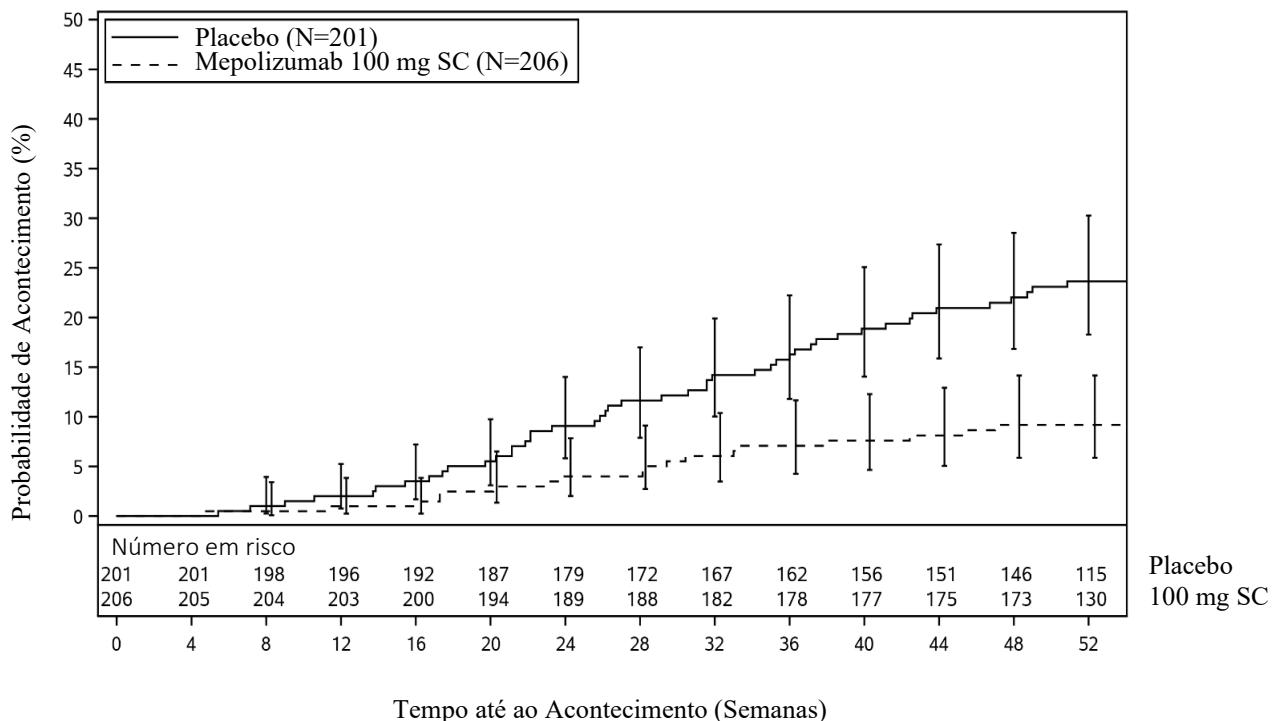
<sup>h</sup> Análise utilizando o modelo de regressão logística com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, número de ciclos de OCS para PN nos últimos 12 meses (0, 1,  $>1$  como ordinal), pontuação total de Pólipos Nasais Endoscópicos na linha de base (leitura centralizada), pontuação EVA para obstrução nasal na linha de base e contagem sanguínea de eosinófilos na linha de base log(e).

<sup>i</sup> Pontuação EVA composta para obstrução nasal, corrimento nasal, muco na garganta e perda do olfato.

#### Tempo até à primeira cirurgia a PN

Durante o período de tratamento de 52 semanas, os doentes do grupo de mepolizumab tinham uma probabilidade mais baixa de serem submetidos a cirurgia a PN do que os doentes do grupo placebo. O risco de cirurgia durante o período de tratamento foi significativamente menor em 57% para os doentes tratados com mepolizumab, em comparação com placebo (Hazard Ratio: 0,43; IC 95% 0,25; 0,76; p=0,003).

**Figura 1: Curva de Kaplan Meier para o Tempo até à Primeira Cirurgia a Pólipos Nasais**



Uma análise *post-hoc* da proporção de doentes com cirurgia mostrou uma redução de 61% na probabilidade de cirurgia versus placebo (OR: 0,39; IC 95%: 0,21; 0,72;  $p= 0,003$ ).

#### Doentes RSCcPN com asma comórbida

Em 289 (71%) doentes com asma comórbida, análises pré-especificadas mostraram melhorias nos objetivos coprimários consistentes com as observadas na população em geral nos doentes que receberam 100 mg de mepolizumab em comparação com placebo. Adicionalmente, nestes doentes, houve uma melhoria superior desde a linha de base no controlo da asma à Semana 52, conforme medida pelo Questionário de Controlo da Asma (ACQ-5) para 100 mg de mepolizumab em comparação com placebo (alteração média [Q1, Q3] de -0,80 [-2,20, 0,00] e 0,00 [-1,10, 0,20], respetivamente).

#### Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA)

MEA115921 foi um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de 52 semanas, que avaliou 136 adultos com GEPA, que tinham antecedentes de doença recidivante ou refratária e que cumpriam uma terapêutica com corticosteroides orais estável (OCS;  $\geq 7,5$  a  $\leq 50$  mg/dia prednisolona/prednisona), com ou sem terapêutica imunossupressora estável (excluindo ciclofosfamida). Outro tratamento padrão de base foi permitido durante o estudo. Cinquenta e três por cento ( $n=72$ ) faziam também terapêutica imunossupressora estável concomitante. Os doentes com GEPA potencialmente fatal ou prejudicial para os órgãos foram excluídos do estudo MEA115921. Os doentes receberam ou uma dose de 300 mg de mepolizumab ou placebo administrados por via subcutânea uma vez, a cada 4 semanas, além da sua prednisolona/prednisona de base com ou sem terapêutica imunossupressora. A dose de OCS foi reduzida a critério do investigador.

#### Remissão

Os objetivos coprimários foram a duração da remissão acumulada total, definida como Índice de Atividade da Vasculite de Birmingham (BVAS)=0, mais a dose de prednisolona/prednisona  $\leq 4$  mg/dia, e a proporção de doentes em remissão nas semanas 36 e 48 do tratamento. BVAS=0 representa ausência de vasculite ativa.

Em comparação com o placebo, os doentes a receber mepolizumab 300 mg atingiram um tempo acumulado em remissão significativamente superior. Adicionalmente, em comparação com o placebo, uma proporção de

doentes significativamente mais elevada a receber mepolizumab 300 mg atingiu a remissão à Semana 36 e à Semana 48 (Tabela 6).

Para ambos os objetivos coprimários, em comparação com o placebo, o efeito benéfico observado após o tratamento com 300 mg de mepolizumab esteve presente independentemente de os doentes estarem a receber terapêutica imunossupressora além dos corticosteroides de base.

Utilizando a definição de remissão do objetivo secundário de BVAS=0 mais prednisolona/prednisona  $\leq 7,5$  mg/dia, os doentes a receber mepolizumab 300 mg também atingiram um tempo acumulado em remissão significativamente mais elevado ( $p<0,001$ ), e uma proporção de doentes mais alta estava em remissão à Semana 36 e à Semana 48 ( $p<0,001$ ), em comparação com o placebo.

**Tabela 6: Análises dos Objetivos de Eficácia Coprimários**

	Número de doentes (%)	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
<b>Duração da Remissão Acumulada ao Longo de 52 Semanas</b>		
0	55 (81)	32 (47)
>0 a <12 semanas	8 (12)	8 (12)
12 a <24 semanas	3 (4)	9 (13)
24 a <36 semanas	0	10 (15)
$\geq 36$ semanas	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
IC 95%	---	2,68; 13,03
Valor de p	---	<0,001
<b>Doentes em remissão às Semanas 36 e 48</b>	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
IC 95%	---	3,61; 77,56
Valor de p	---	<0,001

Um *odds ratio*  $>1$  favorece Nucala. Remissão: BVAS=0 e dose de OCS  $\leq 4$  mg / dia.

### Recaída

Em comparação com o placebo, o tempo até à primeira recaída foi significativamente mais longo para os doentes a receber mepolizumab 300 mg ( $p<0,001$ ). Adicionalmente, os doentes a receber mepolizumab tiveram uma redução de 50% na taxa de recaída anualizada em comparação com o placebo: 1,14 vs. 2,27, respetivamente.

### Redução dos corticosteroides orais

Os doentes tratados com mepolizumab tiveram uma média de OCS diários significativamente mais baixa durante as Semanas 48-52, em comparação com os doentes que receberam placebo. Durante as Semanas 48 a 52, 59% e 44% dos doentes tratados com mepolizumab alcançaram uma dose de OCS diária média de  $\leq 7,5$  mg e  $\leq 4$  mg respetivamente, em comparação com 33% e 7% no grupo de placebo. 18% dos doentes no grupo de mepolizumab conseguiram diminuir os OCS totalmente, em comparação com 3% no grupo de placebo.

### Questionário de Controlo da Asma – 6 (ACQ-6)

Os doentes tratados com mepolizumab tiveram melhorias significativas na pontuação média do ACQ 6 durante as Semanas 49-52, em comparação com os doentes que receberam o placebo.

### Síndrome hipereosinofílica

O estudo 200622 foi um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de 32 semanas, que avaliou 108 doentes com idade igual ou superior a 12 anos com síndrome hipereosinofílica. Os doentes

receberam 300 mg de mepolizumab ou placebo administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas, mantendo a sua terapêutica para a síndrome hipereosinofílica. No estudo 200622, a terapêutica da síndrome hipereosinofílica incluía, mas não estava limitada, a OCS, terapêutica imunossupressora, terapêutica citotóxica, ou outras terapêuticas sintomáticas associadas a síndrome hipereosinofílica, como omeprazol. Os doentes que entraram no estudo tinham sofrido, pelo menos, duas exacerbações de síndrome hipereosinofílica nos últimos 12 meses e tinham uma contagem de eosinófilos sanguíneos de  $\geq 1000$  células/ $\mu$ l durante o rastreio. Os doentes positivos para a cinase FIP1L1-PDGFR $\alpha$  foram excluídos do estudo.

O objetivo primário do estudo 200622 foi a proporção de doentes que sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica durante o período de tratamento de 32 semanas. Uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica foi definida como agravamento de sinais e sintomas clínicos de síndrome hipereosinofílica, resultando na necessidade de aumentar a terapêutica com OCS, ou aumentar/adicionar terapêutica de síndrome hipereosinofílica citotóxica ou imunossupressora, ou receber OCS ativos ocultos devido ao aumento dos eosinófilos sanguíneos (em  $\geq 2$  ocasiões).

A análise primária comparou doentes que sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica ou abandonaram o estudo nos grupos de tratamento de mepolizumab e placebo. Durante o período de tratamento de 32 semanas, 50% menos doentes sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica ou abandonaram o estudo quando tratados com 300 mg de mepolizumab, em comparação com placebo; 28% versus 56%, respetivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12, 0,64) (ver Tabela 7).

Os objetivos secundários foram o tempo até à primeira exacerbação de síndrome hipereosinofílica, a proporção de doentes que sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica durante a Semana 20 e até à Semana 32, a taxa de exacerbações de síndrome hipereosinofílica e a alteração desde a linha de base na gravidade da fadiga. Todos os objetivos secundários foram estatisticamente significativos e forneceram suporte para o objetivo primário (ver Figura 2 e Tabela 8).

**Tabela 7: Resultados do objetivo primário/análise na população com Intenção de Tratar (Estudo 200622)**

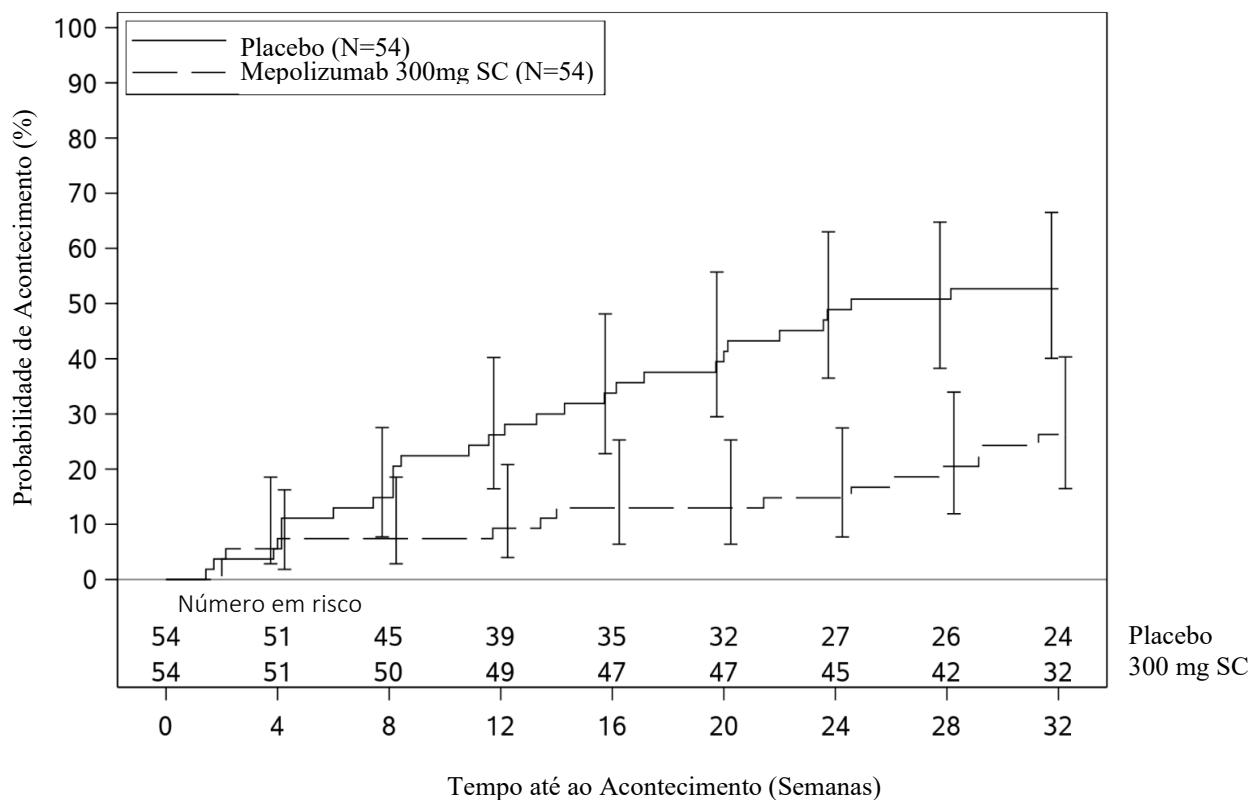
	<b>Mepolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
<b>Proporção de doentes que sofreram uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica</b>		
Doentes com $\geq 1$ exacerbação de síndrome hipereosinofílica ou que abandonaram o estudo (%)	15 (28)	30 (56)
Doentes com $\geq 1$ exacerbação de síndrome hipereosinofílica (%)	14 (26)	28 (52)
Doentes sem exacerbação de síndrome hipereosinofílica que abandonaram (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (IC 95%)	0,28 (0,12; 0,64)	
Valor de p CMH	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

#### Tempo até à primeira exacerbação

Os doentes que receberam 300 mg de mepolizumab tiveram um aumento significativo do tempo até à primeira exacerbação de síndrome hipereosinofílica, em comparação com o placebo. O risco da primeira exacerbação de síndrome hipereosinofílica durante o período de tratamento foi 66% mais baixo para os doentes tratados com Nucala, em comparação com o placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC 95% 0,18, 0,67; p=0,002).

**Figura 2: Curva de Kaplan Meier para o Tempo até à Primeira Exacerbação de Síndrome Hipereosinofílica**



**Tabela 8: Resultados dos outros objetivos secundários na população com Intenção de Tratar (Estudo 200622)**

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
<b>Exacerbações de síndrome hipereosinofílica durante a semana 20 e até à semana 32, inclusive</b>		
Doentes com $\geq 1$ exacerbação de síndrome hipereosinofílica ou que abandonaram o estudo (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC 95%) <sup>a</sup>	0,33 (0,13;0,85)	
Valor de p CMH	0,02	
<b>Taxa de exacerbações de síndrome hipereosinofílica</b>		
Taxa media estimada/ano	0,50	1,46
Rácio de taxa (IC 95%) <sup>a</sup>	0,34 (0,19; 0,63)	
Valor de p do Teste da Soma dos Números de Ordem de Wilcoxon	0,002	
<b>Alteração desde a linha de base na gravidade da fadiga com base no Item 3 (pior nível de fadiga durante as últimas 24 horas) do Brief Fatigue Inventory (BFI) à semana 32<sup>b</sup></b>		
Alteração média do item 3 do BFI	-0,66	0,32
Comparação (mepolizumab vs. placebo) do valor de p do Teste da Soma dos Números de Ordem de Wilcoxon	0,036	

<sup>a</sup> rácio de taxa <1 favorece o mepolizumab.

<sup>b</sup> doentes com dados em falta incluídos com o pior valor observado. Escala BFI item 3: 0 = sem fadiga até 10 = tão mau quanto possa imaginar

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

#### Extensão aberta (EA)

O estudo 205203 foi uma extensão aberta de 20 semanas do Estudo 200622. Foi permitido o ajuste da terapêutica da síndrome hipereosinofílica de acordo com o padrão de tratamento local, mantendo, ao mesmo tempo, o tratamento com mepolizumab com início na Semana 4. Neste estudo, o efeito do tratamento com mepolizumab na redução das exacerbações de síndrome hipereosinofílica notificado durante o Estudo 200622 foi mantido nos doentes que continuaram o tratamento com mepolizumab no estudo 205203, em que 94% (47/50) dos doentes não sofreram uma exacerbação.

Dos 72 doentes que necessitaram de OCS durante as Semanas 0 a 4 da EA, 28% dos doentes atingiram uma redução da dose de OCS diária média de ≥50% durante as Semanas 16 a 20.

#### População pediátrica

##### *Asma eosinofílica refratária grave*

No estudo MEA115588 e no estudo 200862 de dupla ocultação controlado com placebo, foram incluídos 34 adolescentes (12 a 17 anos de idade). Do total de 34 indivíduos: 12 receberam placebo, 9 receberam 75 mg de mepolizumab por via intravenosa e 13 receberam 100 mg por via subcutânea. Numa análise combinada destes estudos, foi observada uma redução de 40% nas exacerbações clinicamente significativas nos adolescentes após tratamento com mepolizumab comparativamente ao placebo (razão da taxa 0,60; 95% IC: 0,17; 2,10).

##### *Granulomatose eosinofílica com poliangeite (GEPA)*

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e os 17 anos.

##### *Síndrome hipereosinofílica*

Quatro adolescentes (entre os 12 e os 17 anos de idade) foram inscritos no estudo 200622; um adolescente recebeu mepolizumab 300 mg, e 3 adolescentes receberam placebo durante 32 semanas. O único adolescente tratado com mepolizumab no Estudo 200622 de 32 semanas não teve uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica. Os 4 adolescentes que completaram o estudo 200622 continuaram para o estudo de extensão aberta 205203 de 20 semanas, no qual um dos 4 adolescentes sofreu uma exacerbação de síndrome hipereosinofílica.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração subcutânea em doentes com asma e RSCcPN, mepolizumab exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional à dose ao longo de um intervalo de dose de 12,5 mg a 250 mg.

A administração subcutânea de mepolizumab 300 mg teve, aproximadamente, três vezes a exposição sistémica de mepolizumab 100 mg.

#### Absorção

Após administração subcutânea a indivíduos saudáveis ou a doentes com asma, mepolizumab foi absorvido lentamente com um tempo mediano para atingir a concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) que variou de 4 a 8 dias.

Após uma administração subcutânea única no abdômen, coxa ou braço de indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de mepolizumab foi de 64%, 71% e 75%, respectivamente. Em doentes com asma, a biodisponibilidade absoluta de mepolizumab administrado por via subcutânea no braço variou entre

74-80%. Após administração subcutânea repetida a cada 4 semanas, existe uma acumulação de aproximadamente duas vezes no estado estacionário.

### Distribuição

Após uma administração intravenosa única a doentes com asma, mepolizumab distribui-se num volume de distribuição médio de 55 a 85 ml/kg.

### Biotransformação

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da IgG1, degradado por enzimas proteolíticas que estão amplamente distribuídas no organismo e não estão restritas ao tecido hepático.

### Eliminação

Após uma administração intravenosa única a doentes com asma, a depuração sistémica média (Cl) variou de 1,9 a 3,3 ml/dia/kg, com uma semivida terminal média de aproximadamente 20 dias. Após administração subcutânea de mepolizumab a semivida terminal média ( $t_{1/2}$ ) variou de 16 a 22 dias. A análise farmacocinética na população estimou que a depuração sistémica de mepolizumab era de 3,1 ml/dia/kg.

### Populações especiais

#### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

A informação disponível sobre a farmacocinética em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) em todos os estudos clínicos (N=90) é limitada. Contudo, na análise farmacocinética populacional, não existiu qualquer indicação de um efeito da idade na farmacocinética do mepolizumab ao longo do intervalo de idades dos 12 a 82 anos.

#### *Compromisso renal*

Não foram realizados estudos formais para investigar o efeito do compromisso renal na farmacocinética do mepolizumab. Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com valores de depuração da creatinina entre 50-80 ml/min. A informação disponível em doentes com valores de depuração da creatinina  $< 50$  ml/min é limitada.

#### *Compromisso hepático*

Não foram realizados estudos formais para investigar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do mepolizumab. Uma vez que mepolizumab é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não restritas ao tecido hepático, é improvável que alterações na função hepática tenham qualquer efeito na eliminação de mepolizumab.

#### *População pediátrica*

##### Asma eosinofílica grave e síndrome hipereosinofílica

A informação disponível sobre a farmacocinética na população pediátrica é limitada (59 doentes com esofagite eosinofílica, 55 doentes com asma eosinofílica refratária grave e 1 doente com síndrome hipereosinofílica). A farmacocinética de mepolizumab por via intravenosa foi avaliada numa análise farmacocinética populacional num estudo pediátrico realizado em doentes com idades entre 2-17 anos com esofagite eosinofílica. A farmacocinética pediátrica foi amplamente previsível a partir dos adultos, depois de entrar em linha de conta com o peso corporal. A farmacocinética de mepolizumab em doentes adolescentes com asma eosinofílica refratária grave ou síndrome hipereosinofílica incluídos nos estudos de fase 3 foi consistente com a dos adultos (ver secção 4.2).

A farmacocinética pediátrica após administração por via subcutânea em doentes com 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica refratária grave foi investigada num estudo aberto, não controlado com a duração de 12 semanas. A farmacocinética pediátrica foi amplamente consistente com a dos adultos e adolescentes após consideração do peso corporal e biodisponibilidade. A biodisponibilidade absoluta por via subcutânea parece completa comparada com a observada em adultos e adolescentes de 76%. A exposição após administração por via subcutânea de 40 mg (para peso  $< 40$  kg) ou de 100 mg (para peso  $\geq 40$  kg) foi 1,32 e 1,97 vezes a observada em adultos com 100 mg.

A investigação de um esquema posológico de 40 mg por via subcutânea administrado a cada 4 semanas em crianças entre 6 a 11 anos de idade, ao longo de um intervalo de peso corporal amplo de 15-70 kg por modelos de farmacocinética e simulação prevê que a exposição deste esquema posológico permanecerá, em média, dentro dos 38% em adultos com 100 mg. Este esquema posológico é considerado aceitável devido ao largo índice terapêutico do mepolizumab.

#### GEPA

A farmacocinética de mepolizumab em crianças (6 a 17 anos de idade) com GEPA foi prevista através de modelos e simulação, com base na farmacocinética de outras doenças eosinofílicas, e é expectável que seja consistente com a observada em crianças com asma eosinofílica grave. A posologia recomendada em crianças com 6 a 11 anos de idade e num intervalo de peso amplo de 15-70 kg prevê que a exposição permaneceria, em média, dentro de 26% dos adultos a 300 mg.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Como mepolizumab é um anticorpo monoclonal, não foram realizados estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade.

#### Toxicologia e/ou farmacologia animal

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança ou estudos de toxicidade de dose repetida em macacos. A administração intravenosa e subcutânea a macacos foi associada a reduções nas contagens de eosinófilos periféricos e no pulmão, sem observações toxicológicas.

Pensa-se que os eosinófilos possam estar associados com respostas do sistema imunitário a algumas infecções parasitárias. Estudos realizados em ratos tratados com anticorpos anti-IL-5 ou geneticamente deficientes em IL-5 ou eosinófilos não demonstraram capacidade diminuída para debelar infecções parasitárias. Desconhece-se a relevância destas observações para o ser humano.

#### Fertilidade

Não foi observado qualquer compromisso da fertilidade num estudo de fertilidade e toxicidade da reprodução geral em ratos realizado com um anticorpo análogo que inibe a IL-5 em ratos. Este estudo não incluiu uma avaliação de ninhada ou de descendência funcional.

#### Gravidez

Em macacos, mepolizumab não teve qualquer efeito na gravidez ou no desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal (incluindo função imunitária) da descendência. Não foram realizados exames para identificação de malformações internas ou esqueléticas. Dados em macacos cinomólogos demonstram que mepolizumab atravessou a placenta. As concentrações de mepolizumab foram cerca de 1,2-2,4 vezes superiores em lactentes do que em mães por vários meses após o parto e não afetaram o sistema imunitário dos lactentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Sacarose  
Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado  
Polissorbato 80

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

4 anos

### Após reconstituição

A estabilidade química e física do medicamento reconstituído foi demonstrada por 8 horas quando conservado a temperatura inferior a 30°C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição impeça o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não congelar.

Conservar o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de 10 ml de vidro tipo I incolor transparente, com tampa de borracha de bromobutilo e um selo de alumínio cinzento com uma tampa-flip de plástico contendo 100 mg de pó para solução injetável.

Tamanho das embalagens:

1 frasco para injetável

Embalagem múltipla com 3 (3 embalagens de 1) frascos para injetável

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A reconstituição deve ser realizada sob condições asséticas.

### Instruções para reconstituição para cada frasco para injetáveis

- 1. Reconstitua o conteúdo do frasco para injetáveis com 1,2 ml de água para preparações injetáveis estéril** preferencialmente utilizando uma seringa de 2 a 3 ml e uma agulha 21 gauge. O jato de água estéril deve ser dirigido verticalmente, para o centro do bolo do liofilizado. Permita que o frasco para injetáveis permaneça à temperatura ambiente durante a reconstituição, rodando suavemente o frasco para injetáveis durante 10 segundos com movimentos circulares em intervalos de 15 segundos até que o pó esteja dissolvido.

*Nota: A solução reconstituída **não deve ser agitada** durante o procedimento uma vez que pode levar à formação de espuma ou precipitação do produto. A reconstituição está tipicamente completa em 5 minutos depois da água estéril ter sido adicionada, mas pode demorar mais tempo.*

2. Se for utilizado um dispositivo mecânico de reconstituição (agitador) para reconstituir Nucala, a reconstituição pode ser realizada por rotação a 450 rpm por não mais do que 10 minutos. Alternativamente, rotação a 1000 rpm por não mais do que 5 minutos é aceitável.
3. Após reconstituição, Nucala deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e observação da transparência antes da utilização. A solução deve ser transparente a opalescente e incolor a amarelo pálido ou castanho pálido, livre de partículas visíveis. Contudo, são esperadas e aceitáveis pequenas bolhas de ar. Se permanecerem partículas na solução ou se a solução parecer turva ou leitosa, a solução não deve ser utilizada.
4. A solução reconstituída, se não utilizada imediatamente deve ser:
  - Protegida da luz solar
  - Conservada a temperatura inferior a 30°C, não congelada
  - Eliminada se não for utilizada no prazo de 8 horas após reconstituição

#### Instruções para administração da dose de 100 mg

1. Para administração subcutânea deve ser utilizada, de preferência, uma seringa de polipropileno de 1 ml equipada com uma agulha descartável 21 gauge a 27 gauge x 0,5 polegada (13 mm).
2. Imediatamente antes da administração, retire 1 ml de Nucala reconstituído. Não agite a solução reconstituída durante o procedimento uma vez que isso pode levar à formação de espuma ou precipitação do produto.
3. Administre a injeção de 1 ml (equivalente a 100 mg de mepolizumab) por via subcutânea no braço, coxa ou abdômen.

Se for necessário mais do que um frasco para injetáveis para a administração da dose prescrita, repetir os passos de 1 a 3. Recomenda-se que os locais de injeção individuais estejam separados por, pelo menos, 5 cm.

#### Instruções para administração da dose de 40 mg

1. Para administração subcutânea deve ser utilizada, de preferência, uma seringa de polipropileno de 1 ml equipada com uma agulha descartável 21 gauge a 27 gauge x 0,5 polegada (13 mm).
2. Imediatamente antes da administração, retire 0,4 ml de Nucala reconstituído. Não agite a solução reconstituída durante o procedimento uma vez que isso pode levar à formação de espuma ou precipitação do produto. Elimine a solução remanescente.
3. Administre a injeção de 0,4 ml (equivalente a 40 mg de mepolizumab) por via subcutânea no braço, coxa ou abdômen.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/1043/001

EU/1/1043/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização : 02 de dezembro de 2015

Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

GlaxoSmithKline LLC  
893 River Road  
Conshohocken,  
PA 19428  
Estados Unidos

Ou

Human Genome Sciences, Inc.  
9911 Belward Campus Drive  
Rockville, MD 20850  
Estados Unidos

Ou

Lonza Biologics  
101 International Drive,  
Portsmouth NH, 03801  
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.  
Strada Provinciale Asolana No. 90,  
Torriile, 43056, Parma  
Itália

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM - CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em caneta pré-cheia.

1 caneta pré-cheia.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

[CARREGAR AQUI PARA ABRIR](#)

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

## **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar a caneta na embalagem de origem para proteger da luz.

O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

## **10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

## **11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

## **12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/003

## **13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

## **14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

## **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## **16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala caneta

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA CANETA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em caneta pré-cheia  
Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) canetas pré-cheias.  
Embalagem múltipla: 9 (9 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.

Conservar a caneta na embalagem de origem para proteger da luz.  
O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 canetas pré-cheias)  
EU/1/15/1043/007 (9 x 1 canetas pré-cheias)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala caneta

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO****CARTONAGEM INTERMÉDIA – EMBALAGEM MÚLTIPLA CANETA PRÉ-CHEIA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia. Componente da embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

[CARREGAR AQUI PARA ABRIR](#)

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar a caneta na embalagem de origem para proteger da luz.

O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala caneta

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Nucala 100 mg injetável  
mepolizumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM - SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

[CARREGAR AQUI PARA ABRIR](#)

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar a seringa na embalagem de origem para proteger da luz.

O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala 100 mg seringa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR– PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA SERINGA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.  
Embalagem múltipla: 9 (9 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar a seringa na embalagem de origem para proteger da luz.

O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 seringas pré-cheias)  
EU/1/15/1043/008 (9 x 1 seringas pré-cheias)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala 100 mg seringa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO****CARTONAGEM INTERMÉDIA – EMBALAGEM MÚLTIPLA SERINGA PRÉ-CHEIA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia. Componente da embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

[CARREGAR AQUI PARA ABRIR](#)

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar a seringa na embalagem de origem para proteger da luz.

O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala 100 mg seringa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Nucala 100 mg injetável  
mepolizumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM - SERINGA PRÉ-CHEIA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
mepolizumab

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de mepolizumab.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

CARREGAR AQUI PARA ABRIR

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar a seringa na embalagem de origem para proteger da luz.

O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala 40 mg seringa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR– PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA SERINGA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de mepolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia

Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.

Conservar a seringa na embalagem de origem para proteger da luz.  
O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala 40 mg seringa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO****CARTONAGEM INTERMÉDIA – EMBALAGEM MÚLTIPLA SERINGA PRÉ-CHEIA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de mepolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia. Componente da embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Apenas para utilização única.

CARREGAR AQUI PARA ABRIR

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar a seringa na embalagem de origem para proteger da luz.

O tempo fora do frigorífico não deve exceder um máximo de 7 dias quando protegida da luz e conservada a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nucala 40 mg seringa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Nucala 40 mg injetável  
mepolizumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,4 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (EMBALAGENS INDIVIDUAIS COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg pó para solução injetável  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de mepolizumab (100 mg/ml após reconstituição)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado e polissorbato 80

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea após reconstituição.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

[CARREGAR AQUI PARA ABRIR](#)

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização única.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EMBALAGEM MÚLTIPLA (3 EMBALAGENS DE 1 FRASCO - COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg pó para solução injetável  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de mepolizumab (100 mg/ml após reconstituição)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado e polissorbato 80

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável

Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (APENAS EMBALAGEM MÚLTIPLA SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nucala 100 mg pó para solução injetável  
mepolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de mepolizumab (100 mg/ml após reconstituição)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado e polissorbato 80

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

CARREGAR AQUI PARA ABRIR

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização única.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

**12. NÚMEROS(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1043/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Nucala 100 mg pó para solução injetável  
mepolizumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 mg

**6. OUTRAS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia mepolizumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é Nucala e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nucala
3. Como utilizar Nucala
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nucala
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções passo-a-passo para utilização

#### 1. O que é Nucala e para que é utilizado

Nucala contém a substância ativa **mepolizumab**, um *anticorpo monoclonal*, um tipo de proteína desenhada para reconhecer no corpo uma substância alvo específica. É utilizado para tratar a **asma grave e GEPA** (Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte) em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade. É também utilizado para tratar a **RSCcPN** (Rinossinusite Crónica com Pólipos Nasais) e a **Síndrome Hipereosinofílica** em adultos.

Mepolizumab, a substância ativa de Nucala, bloqueia uma proteína chamada *interleucina-5*. Ao bloquear a ação desta proteína, limita a produção de eosinófilos pela medula óssea e diminui o número de eosinófilos na corrente sanguínea e nos pulmões.

#### Asma eosinofílica grave

Algumas pessoas com asma grave têm muitos *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e nos pulmões. Esta condição é chamada de *asma eosinofílica* – o tipo de asma que Nucala pode tratar.

Nucala pode reduzir o seu número de ataques de asma, se você ou a sua criança já estiver a utilizar medicamentos tais como inaladores de dose elevada, mas a sua asma não está bem controlada por estes medicamentos.

Se está a tomar medicamentos chamados *corticosteroides orais*, Nucala pode também ajudar a reduzir a dose diária que precisa para controlar a sua asma.

#### Rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN)

RSCcPN é uma doença em que as pessoas têm demasiados *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e no tecido que reveste o nariz e os seios nasais. Isto pode causar sintomas como nariz entupido e perda de olfato, e a formação de protuberâncias moles tipo gelatina (chamadas pólipos nasais) dentro do nariz.

Nucala reduz o número de eosinófilos no sangue e pode reduzir o tamanho dos seus pólipos, alivia a sua congestão nasal e ajuda a prevenir a cirurgia aos pólipos nasais.

Nucala pode também ajudar a reduzir a necessidade de corticosteroides orais para controlar os seus sintomas.

## **Granulomatose eosinofílica com poliangeite (GEPA)**

GEPA é uma doença em que as pessoas têm demasiados *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e nos tecidos, e têm também um tipo de *vasculite*. Isto significa que existe inflamação dos vasos sanguíneos. Esta doença afeta mais frequentemente os pulmões e os seios nasais, mas, por vezes, afeta outros órgãos, tais como a pele, o coração e os rins.

Nucala consegue controlar e adiar uma exacerbação destes sintomas de GEPA. Este medicamento também pode ajudar a reduzir a dose diária de *corticosteroides orais* de que necessita para controlar os seus sintomas.

## **Síndrome hipereosinofílica**

A síndrome hipereosinofílica é uma doença em que existe um elevado número de *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue. Estas células podem danificar os órgãos do corpo, particularmente o coração, os pulmões, os nervos e a pele.

Nucala ajuda a reduzir os seus sintomas e previne exacerbações. Se estiver a tomar medicamentos conhecidos como *corticosteroides orais*, Nucala pode também ajudar a reduzir a dose diária de que necessita para controlar os seus sintomas/exacerbações de síndrome hipereosinofílica.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Nucala**

### **Não utilize Nucala:**

- se tem **alergia** ao mepolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

➔ **Confirme com o seu médico** se pensa que isto se aplica a si.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Agravamento da asma**

Algumas pessoas têm efeitos indesejáveis relacionados com a asma, ou a sua asma pode piorar, durante o tratamento com Nucala.

➔ **Informe o seu médico ou enfermeiro** se a sua asma permanecer não controlada, ou se piorar, depois de iniciar o tratamento com Nucala.

#### **Reações alérgicas e no local da injeção**

Medicamentos deste tipo (*anticorpos monoclonais*) podem causar reações alérgicas graves quando injetados no corpo (ver secção 4, ‘Efeitos indesejáveis possíveis’).

Se já tiver tido uma reação semelhante a alguma injeção ou medicamento:

➔ **Informe o seu médico antes de lhe administrarem Nucala.**

#### **Infecções parasitárias**

Nucala pode enfraquecer a sua resistência a infecções causadas por parasitas. Se já tiver uma infecção parasitária, esta deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Nucala. Se viver numa região onde estas infecções são frequentes ou se for viajar para tal região:

➔ **Confirme com o seu médico** se pensa que alguma destas situações se aplica a si.

#### **Crianças e adolescentes**

#### **Asma eosinofílica grave**

A caneta pré-cheia não se destina a ser utilizada em **crianças com idade inferior a 12 anos de idade** para o tratamento da asma eosinofílica grave.

Para crianças com 6-11 anos, contacte o seu médico o qual irá prescrever a dose recomendada de Nucala que será administrada por um enfermeiro ou médico.

#### RSCcPN

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade** para o tratamento da RSCcPN.

#### GEPA

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças com idade inferior a 6 anos de idade** para o tratamento da GEPA.

#### Síndrome hipereosinofílica

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade** para o tratamento da síndrome hipereosinofílica.

#### **Outros medicamentos e Nucala**

**Informe o seu médico** se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

#### **Outros medicamentos para a asma, RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica**

✗ **Não pare subitamente de tomar** os seus medicamentos atuais para a asma, RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica assim que iniciar Nucala. Estes medicamentos (especialmente os chamados *corticosteroides orais*) devem ser parados gradualmente, sob a supervisão direta do seu médico e dependendo da sua resposta a Nucala.

#### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico** antes de utilizar este medicamento.

Não é conhecido se os componentes de Nucala podem passar para o leite materno. **Se estiver a amamentar, deve consultar o seu médico** antes de utilizar Nucala.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É improvável que os efeitos indesejáveis possíveis de Nucala afetem a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **Nucala contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como utilizar Nucala**

Nucala é-lhe administrado através de uma injeção logo abaixo da pele (*injeção subcutânea*).

O seu médico ou enfermeiro irão decidir se pode ou se o seu cuidador pode injetar Nucala. Caso apropriado, irão depois dar formação para lhe mostrar ou mostrar ao seu cuidador a forma correta de utilizar Nucala.

Nucala deve ser administrado a crianças de 6 a 11 anos por um médico, enfermeiro ou cuidador treinado.

#### **Asma eosinofílica grave**

**A dose recomendada** para adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade é 100 mg. Receberá 1 injeção a cada quatro semanas.

### **RSCcPN**

**A dose recomendada** para adultos é 100 mg. Receberá 1 injeção a cada quatro semanas.

### **GEPA**

**A dose recomendada** para adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade é 300 mg. Receberá 3 injeções a cada quatro semanas.

*Crianças com 6 a 11 anos de idade*

*Crianças com 40 kg de peso ou mais:*

**A dose recomendada** é 200 mg. Receberá 2 injeções a cada quatro semanas.

*Crianças com menos de 40 kg de peso:*

**A dose recomendada** é 100 mg. Receberá 1 injeção a cada quatro semanas.

Os locais da injeção devem ter, pelo menos, 5 cm de distância

### **Síndrome hipereosinofílica**

**A dose recomendada** para adultos é 300 mg. Receberá 3 injeções a cada quatro semanas.

Os locais da injeção devem ter, pelo menos, 5 cm de distância

As instruções para utilização da caneta pré-cheia são fornecidas no verso deste folheto.

### **Se utilizar mais Nucala do que deveria**

Se pensa que injetou demasiado Nucala, **contacte o seu médico** para aconselhamento.

### **Se tiver sido omitida uma dose de Nucala**

Deverá ou o seu cuidador deverá injetar a próxima dose de Nucala assim que se lembrar. Se não reparar que omitiu uma dose até ser altura da administração da sua próxima dose, apenas injete a próxima dose conforme planeado. Se não tiver a certeza do que fazer, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Se parar de utilizar Nucala**

Não pare as injeções de Nucala a não ser que o seu médico lho recomende. Interromper ou parar o tratamento com Nucala pode fazer com que os seus sintomas e ataques voltem.

Se os seus sintomas piorarem enquanto estiver a receber injeções de Nucala

**→ Contacte o seu médico.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Nucala são normalmente ligeiros a moderados mas podem ocasionalmente ser graves.

### **Reações alérgicas**

Algumas pessoas podem ter reações alérgicas ou do tipo alérgico. Estas reações podem ser frequentes (podem afetar **até 1 em cada 10 pessoas**). Elas ocorrem normalmente entre minutos a horas depois da injeção, mas por vezes os sintomas podem começar após vários dias.

Os sintomas podem incluir:

- aperto no peito, tosse, dificuldade em respirar
- desmaio, tonturas, sentir-se atordoado (devido a queda da pressão arterial)
- inchaço das pálpebras, face, lábios, língua ou boca
- urticária
- erupção na pele

➔ **Procure imediatamente assistência médica** se pensa que pode estar (ou a sua criança) pode estar a ter uma reação.

Se já tiver tido uma reação semelhante a alguma injeção ou medicamento:

➔ **Informe o seu médico** antes de receber (ou da sua criança receber) Nucala

**Outros efeitos indesejáveis incluem:**

**Muito frequentes:**

podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- dor de cabeça

**Frequentes:**

podem afetar até 1 em 10 pessoas

- infecção no peito – sintomas da qual podem incluir tosse e febre (temperatura elevada)
- infecção do trato urinário (sangue na urina, urinar com frequência e ter dor ao urinar, febre, dor na região inferior das costas)
- dor abdominal alta (dor de estômago ou desconforto na região superior do estômago)
- febre (temperatura elevada)
- eczema (placas vermelhas pruriginosas na pele)
- reação no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço, prurido e sensação de ardor na pele perto do local onde a injeção foi dada)
- dor nas costas
- artralgia (dor nas articulações)
- faringite (garganta inflamada)
- congestão nasal (nariz entupido)

**Pouco frequentes:**

podem afetar até 1 em 100 pessoas

- herpes zóster (zona)

**Raros:**

podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- reações alérgicas graves (*anafilaxia*)

➔ **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver algum destes sintomas.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Nucala

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Nucala após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A caneta pré-cheia de Nucala pode ser retirada do frigorífico e mantida na embalagem fechada até 7 dias à temperatura ambiente (até 30°C), quando protegida da luz. Eliminar caso mantida fora do frigorífico durante mais de 7 dias.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Nucala

A substância ativa é mepolizumab.

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

Os outros componentes são sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Nucala e conteúdo da embalagem

Nucala é fornecido como uma solução transparente a opalescente, incolor a amarelo pálido a castanho pálido numa caneta pré-cheia de 1 ml de utilização única.

Nucala está disponível em embalagem contendo 1 caneta pré-cheia, ou em embalagem múltipla com 3 x 1 canetas pré-cheias ou 9 x 1 canetas pré-cheias.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

### Fabricante

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A  
Strada Provinciale Asolana, 90  
43056 San Polo di Torrile, Parma  
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"  
Tel: +370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД  
Тел.: +359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: +36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 544 30 730

slovakia@berlin-chemie.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210  
lv@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instruções passo-a-passo para utilização da caneta pré-cheia

Administrar uma vez a cada quatro semanas.

Siga estas instruções sobre como utilizar a caneta pré-cheia. Não seguir estas instruções pode afetar o funcionamento adequado da caneta pré-cheia. Também deverá receber formação sobre como utilizar a caneta pré-cheia.

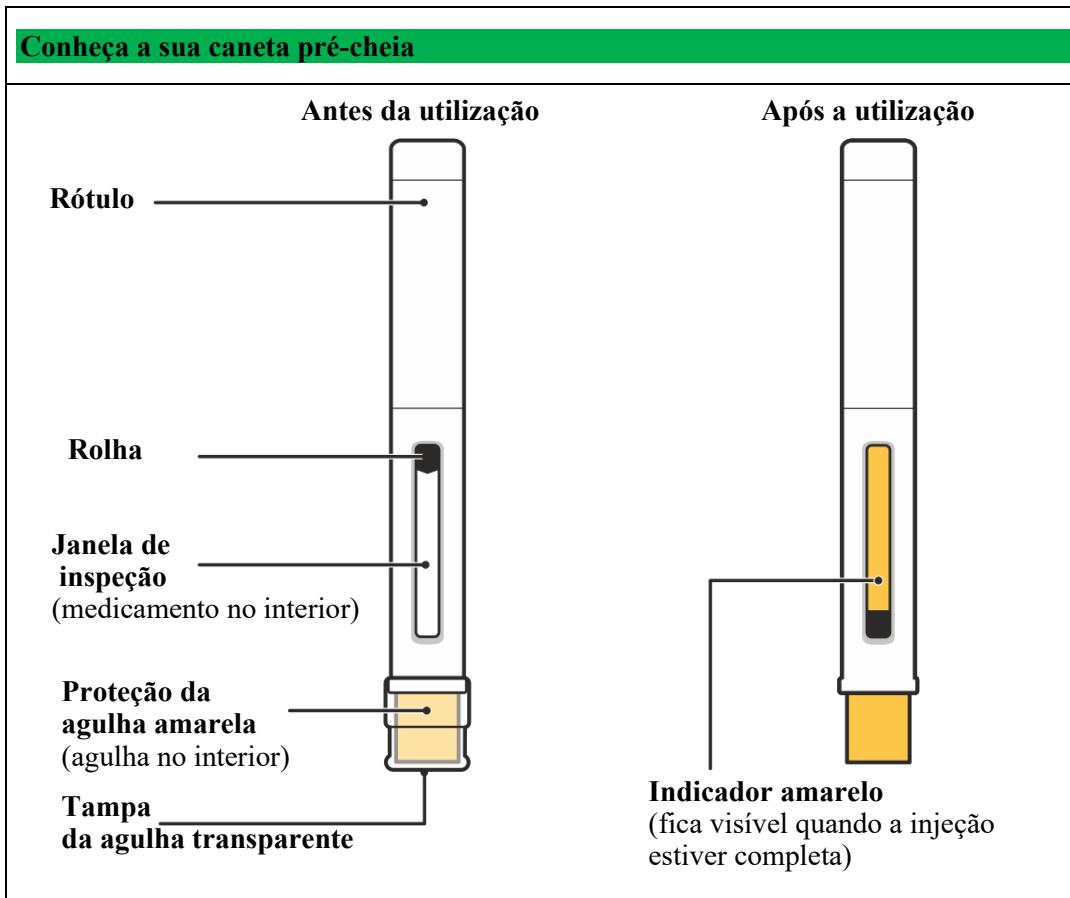
A caneta pré-cheia de Nucala destina-se para utilização **apenas logo abaixo da pele** (via subcutânea).

### Como conservar Nucala

- Manter no frigorífico antes da utilização.
- Não congelar.
- Manter a caneta pré-cheia na embalagem para proteger da humidade.
- Manter fora da vista e do alcance das crianças.
- Caso necessário, a caneta pré-cheia pode ser mantida à temperatura ambiente, até 30°C, durante não mais do que 7 dias, quando conservada dentro da embalagem original. Eliminar a caneta com segurança, caso tenha sido mantida fora do frigorífico durante mais de 7 dias.
- Não conservar acima de 30°C.

### Antes de utilizar Nucala

- A caneta pré-cheia deve ser utilizada apenas uma vez e depois eliminada.
- **Não** partilhe a sua caneta pré-cheia de Nucala com outra pessoa.
- **Não** agite a caneta.
- **Não** utilize a caneta se esta tiver caído numa superfície dura.
- **Não** utilize a caneta se parecer danificada.
- **Não** retire a tampa da agulha até que esteja pronto para a sua injeção.



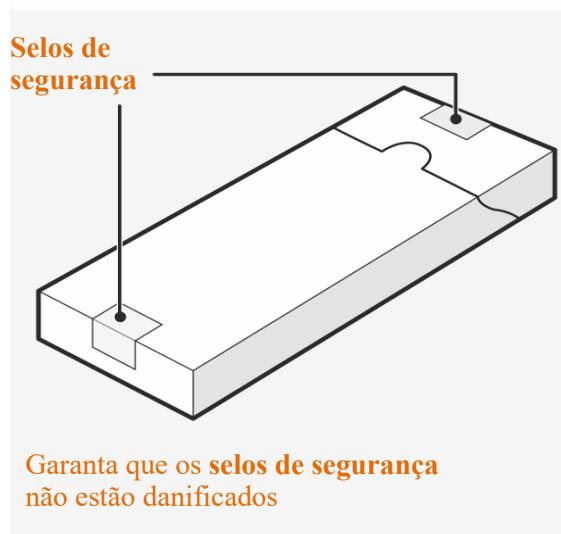
## Prepare

### 1. Prepare o que precisa

Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa. Garanta que tem ao seu alcance:

- Nucala caneta pré-cheia
- Toalhete com álcool (não incluído)
- Compressa de gaze ou bola de algodão (não incluído)

### 2. Retire a sua caneta pré-cheia

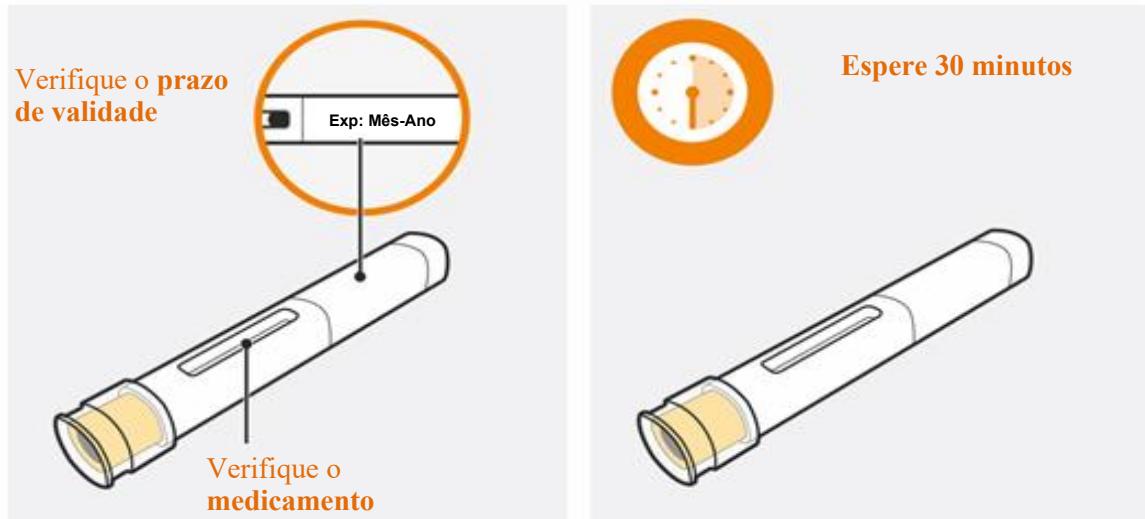


- Retire a embalagem do frigorífico. Confirme que os selos de segurança não estão danificados.
- Retire a bandeja da embalagem.
- Descole a película de proteção da bandeja.
- Segurando no meio da caneta, retire-a cuidadosamente da bandeja.
- Coloque a caneta numa superfície limpa e plana, à temperatura ambiente, afastada da luz solar direta e fora do alcance das crianças.

**Não utilize** a caneta se o selo de segurança da embalagem estiver danificado.

**Não** remova a proteção da agulha neste passo.

### 3. Inspecione e espere 30 minutos antes de utilizar



- Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta.
- Olhe para a janela de inspeção para verificar que o líquido está límpido (sem turvação ou partículas) e transparente a amarelo pálido a castanho pálido.
- É normal ver uma ou mais bolhas de ar.
- Espere 30 minutos (e não mais de 8 horas) antes de utilizar.

**Não** utilize se o prazo de validade tiver terminado.

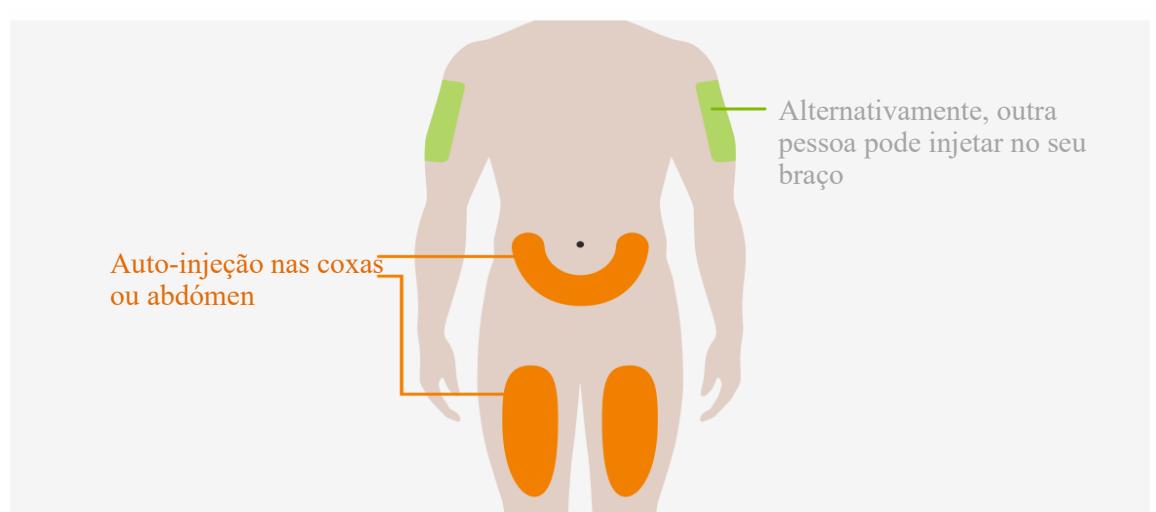
**Não** aqueça a caneta no micro-ondas, em água quente ou luz solar direta.

**Não** injete se a solução parecer turva ou descolorada ou contiver partículas.

**Não** utilize a caneta se ficar fora da cartonagem durante mais de 8 horas.

**Não** remova a tampa da agulha neste passo.

### 4. Escolha o seu local de injeção

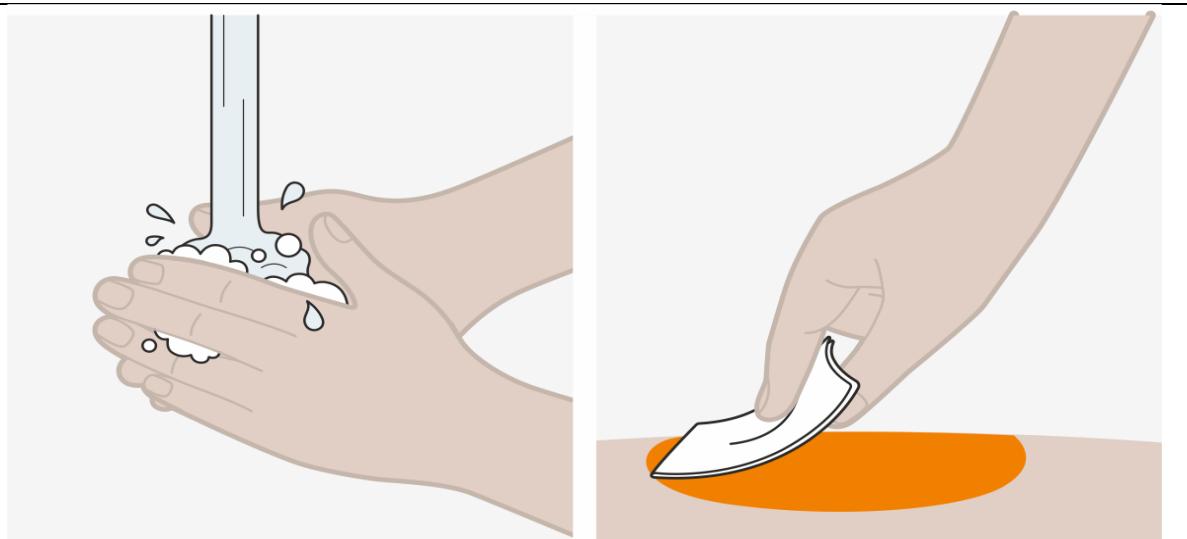


- Pode injetar Nucala nas suas coxas ou abdómen.
- Se outra pessoa lhe der a injeção, pode também utilizar o seu braço.
- Se necessitar de mais do que uma injeção para completar a sua dose, deixe, pelo menos, 5 cm de distância entre cada local de injeção.

**Não** injete onde a sua pele estiver com nódoas negras, sensível ao toque, vermelha ou dura.

**Não** injete numa zona de 5 cm do seu umbigo.

## 5. Limpe o seu local de injeção

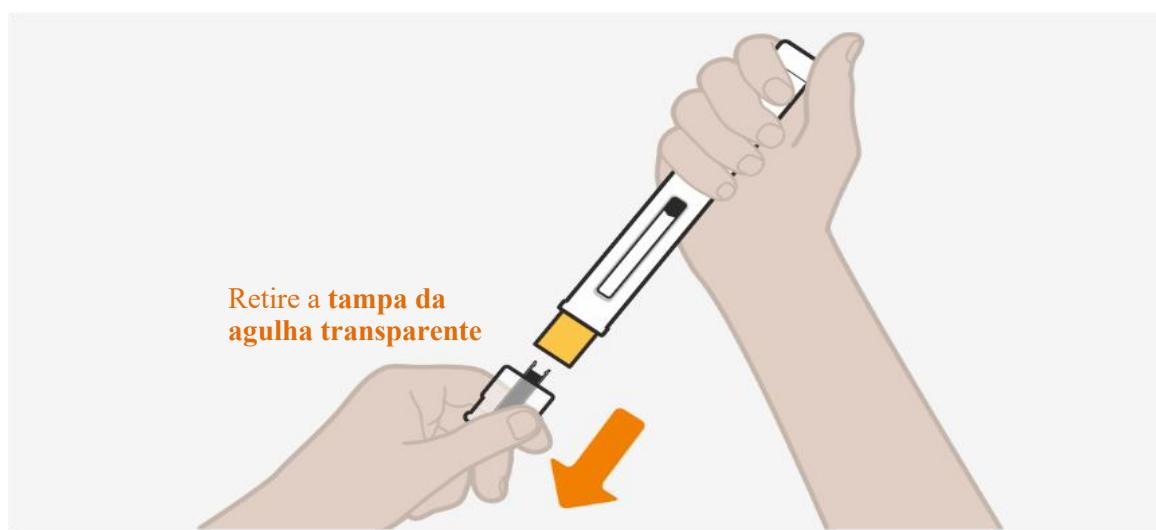


- Lave as suas mãos com sabão e água.
- Limpe o seu local de injeção através da limpeza da pele com um toalhete com álcool e permita que a pele seque ao ar.

**Não** toque no seu local de injeção novamente até que tenha terminado a sua injeção.

## Injete

## 6. Retire a tampa da agulha transparente

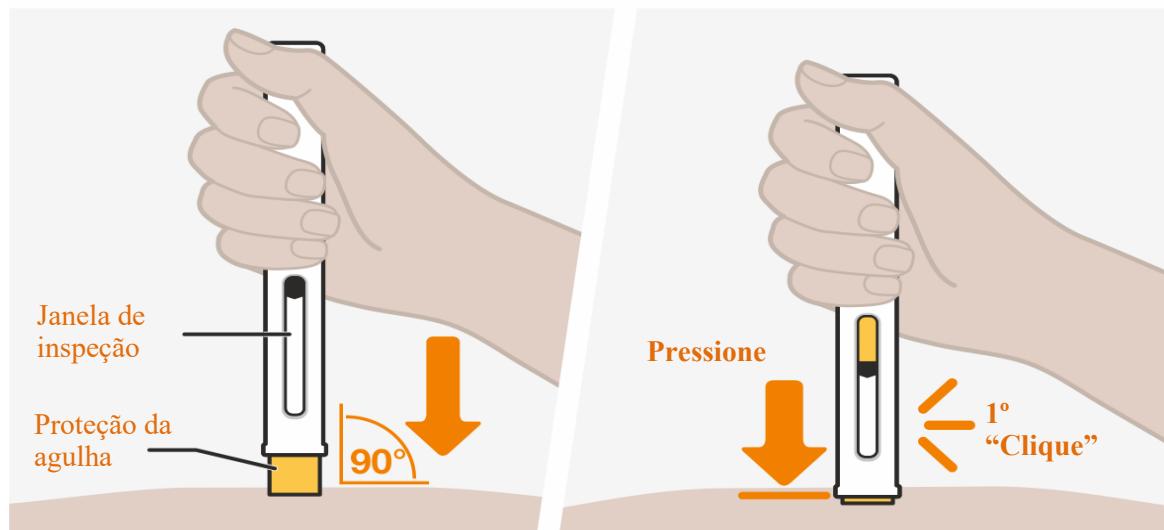


- Retire a tampa da agulha transparente da caneta puxando-a firmemente.
- Não se preocupe se vir uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.
- Injete logo após remover a tampa da agulha, e **sempre** dentro de 5 minutos.

**Não** toque na proteção da agulha amarela com os seus dedos. Isto poderá ativar a caneta demasiado cedo e pode causar lesões pela agulha.

Após remoção, **não** coloque a tampa da agulha de volta na caneta, uma vez que pode iniciar a injeção accidentalmente.

## 7. Inicie a sua injeção



- Segure a caneta com a janela de inspeção virada para si, para que possa vê-la, e com a proteção da agulha amarela virada para baixo.
- Coloque a caneta diretamente no seu local de injeção com o lado da proteção da agulha amarela contra a superfície da sua pele, como mostrado.
- Para iniciar a sua injeção, empurre a caneta para baixo e mantenha-a segura em baixo contra a sua pele. A proteção da agulha amarela irá deslizar para cima para dentro da caneta.
- Deve ouvir o 1º “clique” para saber que a sua injeção começou.
- O indicador amarelo irá movimentar-se para baixo através da janela de inspeção enquanto recebe a sua dose.

**Não** levante a caneta da sua pele nesta fase, uma vez que pode significar que não vai receber a dose completa do seu medicamento. A sua injeção pode demorar até 15 segundos a ficar concluída.

**Não** utilize a caneta se a proteção da agulha amarela não deslizar para cima como descrito. Elimine-a (ver Passo 9), e comece novamente com uma caneta nova.

## 8. Segure a caneta no lugar para completar a sua injeção



- Continue a manter a caneta pressionada até ouvir o 2º “clique”, e a rolha e o indicador amarelo tiverem parado de se mover e preenchido a janela de inspeção.
- Continue a segurar a caneta no lugar enquanto conta até 5. Depois levante a caneta afastando-a da sua pele.
- Se **não** ouvir o 2º “clique”:
  - Verifique que a janela de inspeção está preenchida com o indicador amarelo.
  - Se não tiver a certeza, manter a caneta pressionada durante mais 15 segundos para ter a certeza que a injeção está concluída.

**Não** levante a caneta até que tenha a certeza que terminou a sua injeção.

- Poderá detetar uma pequena gota de sangue no local de injeção. Isto é normal. Pressione a zona com uma bola de algodão ou compressa de gaze durante uns instantes caso necessário.

**Não** esfregue o seu local de injeção.

### Elimine

## 9. Elimine a caneta utilizada

- Elimine a caneta utilizada e a tampa da seringa de acordo com as exigências locais. Consulte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento caso necessário.
- **Mantenha as suas canetas utilizadas e tampas das agulhas fora da vista e do alcance das crianças.**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Nucala 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia

mepolizumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é Nucala e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nucala
3. Como utilizar Nucala
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nucala
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções passo-a-passo para utilização

#### 1. O que é Nucala e para que é utilizado

Nucala contém a substância ativa **mepolizumab**, um *anticorpo monoclonal*, um tipo de proteína desenhada para reconhecer no corpo uma substância alvo específica. É utilizado para tratar a **asma grave e GEPA** (Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte) em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade. É também utilizado para tratar a **RSCcPN** (Rinossinusite Crónica com Pólipos Nasais) e a **Síndrome hipereosinofílica** em adultos.

Mepolizumab, a substância ativa de Nucala, bloqueia uma proteína chamada *interleucina-5*. Ao bloquear a ação desta proteína, limita a produção de eosinófilos pela medula óssea e diminui o número de eosinófilos na corrente sanguínea e nos pulmões.

#### Asma eosinofílica grave

Algumas pessoas com asma grave têm muitos *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e nos pulmões. Esta condição é chamada de *asma eosinofílica* – o tipo de asma que Nucala pode tratar.

Nucala pode reduzir o seu número de ataques de asma, se você ou a sua criança já estiver a utilizar medicamentos tais como inaladores de dose elevada, mas a sua asma não está bem controlada por estes medicamentos.

Se está a tomar medicamentos chamados *corticosteroides orais*, Nucala pode também ajudar a reduzir a dose diária que precisa para controlar a sua asma.

#### Rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN)

RSCcPN é uma doença em que as pessoas têm demasiados *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e no tecido que reveste o nariz e os seios nasais. Isto pode causar sintomas como nariz entupido e perda de olfato, e a formação de protuberâncias moles tipo gelatina (chamadas pólipos nasais) dentro do nariz.

Nucala reduz o número de eosinófilos no sangue e pode reduzir o tamanho dos seus pólipos, alivia a sua congestão nasal e ajuda a prevenir a cirurgia aos pólipos nasais.

Nucala pode também ajudar a reduzir a necessidade de *corticosteroides orais* para controlar os seus sintomas.

### **Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA)**

GEPA é uma doença em que as pessoas têm demasiados *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e nos tecidos, e têm também um tipo de *vasculite*. Isto significa que existe inflamação dos vasos sanguíneos. Esta doença afeta mais frequentemente os pulmões e os seios nasais, mas, por vezes, afeta outros órgãos, tais como a pele, o coração e os rins.

Nucala consegue controlar e adiar uma exacerbação destes sintomas de GEPA. Este medicamento também pode ajudar a reduzir a dose diária de *corticosteroides orais* de que necessita para controlar os seus sintomas.

### **Síndrome hipereosinofílica**

A síndrome hipereosinofílica é uma doença em que existe um elevado número de *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue. Estas células podem danificar os órgãos do corpo, particularmente o coração, os pulmões, os nervos e a pele.

Nucala ajuda a reduzir os seus sintomas e previne exacerbações. Se estiver a tomar medicamentos conhecidos como *corticosteroides orais*, Nucala também pode ajudar a reduzir a dose diária de que necessita para controlar os seus sintomas/exacerbações de síndrome hipereosinofílica.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Nucala**

### **Não utilize Nucala:**

- se tem **alergia** ao mepolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

➔ **Confirme com o seu médico** se pensa que isto se aplica a si.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

#### Agravamento da asma

Algumas pessoas têm efeitos indesejáveis relacionados com a asma, ou a sua asma pode piorar, durante o tratamento com Nucala.

➔ **Informe o seu médico ou enfermeiro** se a sua asma permanecer não controlada, ou se piorar, depois de iniciar o tratamento com Nucala.

#### Reações alérgicas e no local da injeção

Medicamentos deste tipo (*anticorpos monoclonais*) podem causar reações alérgicas graves quando injetados no corpo (ver secção 4, 'Efeitos indesejáveis possíveis').

Se já tiver tido uma reação semelhante a alguma injeção ou medicamento,

➔ **Informe o seu médico antes de lhe administrarem Nucala.**

#### Infeções parasitárias

Nucala pode enfraquecer a sua resistência a infeções causadas por parasitas. Se já tiver uma infeção parasitária, esta deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Nucala. Se viver numa região onde estas infeções são frequentes ou se for viajar para tal região:

➔ **Confirme com o seu médico** se pensa que alguma destas situações se aplica a si.

### **Crianças e adolescentes**

#### Asma eosinofílica grave

A seringa pré-cheia não se destina a ser utilizada em **crianças com idade inferior a 12 anos de idade** para o tratamento da asma eosinofílica grave.

Para crianças com 6-11 anos, contacte o seu médico o qual irá prescrever a dose recomendada de Nucala que será administrada por um enfermeiro ou médico.

#### RSCcPN

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade** para o tratamento da RSCcPN.

#### GEPA

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças com idade inferior a 6 anos de idade** para o tratamento da GEPA.

#### Síndrome hipereosinofílica

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade** para o tratamento da síndrome hipereosinofílica.

#### **Outros medicamentos e Nucala**

**Informe o seu médico** se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

#### **Outros medicamentos para a asma, RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica**

- ✖ **Não pare subitamente de tomar** os seus medicamentos atuais para a asma, RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica assim que iniciar Nucala. Estes medicamentos (especialmente os chamados *corticosteroides orais*) devem ser parados gradualmente, sob a supervisão direta do seu médico e dependendo da sua resposta a Nucala.

#### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico** antes de utilizar este medicamento.

Não é conhecido se os componentes de Nucala podem passar para o leite materno. **Se estiver a amamentar, deve consultar o seu médico** antes de utilizar Nucala.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É improvável que os efeitos indesejáveis possíveis de Nucala afetem a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **Nucala contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como utilizar Nucala**

Nucala é-lhe administrado através de uma injeção logo abaixo da pele (*injeção subcutânea*).

O seu médico ou enfermeiro irão decidir se pode ou se o seu cuidador pode injetar Nucala. Caso apropriado, irão depois dar formação para lhe mostrar ou mostrar ao seu cuidador a forma correta de utilizar Nucala.

Nucala deve ser administrado a crianças de 6 a 11 anos por um médico, enfermeiro ou cuidador treinado.

### **Asma eosinofílica grave**

**A dose recomendada** para adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade é 100 mg. Receberá 1 injeção a cada quatro semanas.

### **RSCcPN**

**A dose recomendada** para adultos é 100 mg. Receberá 1 injeção a cada quatro semanas.

### **GEPA**

**A dose recomendada** para adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade é 300 mg. Receberá 3 injeções a cada quatro semanas.

*Crianças com 6 a 11 anos de idade*

*Crianças com 40 kg de peso ou mais:*

**A dose recomendada** é 200 mg. Receberá 2 injeções a cada quatro semanas.

*Crianças com menos de 40 kg de peso:*

**A dose recomendada** é 100 mg. Receberá 1 injeção a cada quatro semanas.

Os locais da injeção devem ter, pelo menos, 5 cm de distância.

### **Síndrome hipereosinofílica**

**A dose recomendada** para adultos é 300 mg. Receberá 3 injeções a cada quatro semanas.

Os locais da injeção devem ter, pelo menos, 5 cm de distância

As instruções para utilização da seringa pré-cheia são fornecidas no verso deste folheto.

#### **Se utilizar mais Nucala do que deveria**

Se pensa que injetou demasiado Nucala, **contacte o seu médico** para aconselhamento.

#### **Se tiver sido omitida uma dose de Nucala**

Deverá ou o seu cuidador deverá injetar a próxima dose de Nucala assim que se lembrar. Se não reparar que omitiu uma dose até ser altura da administração da sua próxima dose, apenas injete a próxima dose conforme planeado. Se não tiver a certeza do que fazer, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **Se parar de utilizar Nucala**

Não pare as injeções de Nucala a não ser que o seu médico lho recomende. Interromper ou parar o tratamento com Nucala pode fazer com que os seus sintomas e ataques voltem.

Se os seus sintomas piorarem enquanto estiver a receber injeções de Nucala:

➔ Contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Nucala são normalmente leves a moderados mas podem ocasionalmente ser graves.

## Reações alérgicas

Algumas pessoas podem ter reações alérgicas ou do tipo alérgico. Estas reações podem ser frequentes (podem afetar **até 1 em cada 10 pessoas**). Elas ocorrem normalmente entre minutos a horas depois da injeção, mas por vezes os sintomas podem começar após vários dias.

Os sintomas podem incluir:

- aperto no peito, tosse, dificuldade em respirar
- desmaio, tonturas, sentir-se atordoado (devido a queda da pressão arterial)
- inchaço das pálpebras, face, lábios, língua ou boca
- urticária
- erupção na pele

➔ **Procure imediatamente assistência médica** se pensa que pode estar (ou a sua criança) pode estar a ter uma reação.

Se já tiver tido uma reação semelhante a alguma injeção ou medicamento:

➔ **Informe o seu médico** antes de receber (ou da sua criança receber) Nucala

**Outros efeitos indesejáveis incluem:**

### Muito frequentes:

podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- dor de cabeça

### Frequentes:

podem afetar até 1 em 10 pessoas

- infeção no peito – sintomas da qual podem incluir tosse e febre (temperatura elevada)
- infeção do trato urinário (sangue na urina, urinar com frequência e ter dor ao urinar, febre, dor na região inferior das costas)
- dor abdominal alta (dor de estômago ou desconforto na região superior do estômago)
- febre (temperatura elevada)
- eczema (placas vermelhas pruriginosas na pele)
- reação no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço, prurido e sensação de ardor na pele perto do local onde a injeção foi dada)
- dor nas costas
- artralgia (dor nas articulações)
- faringite (garganta inflamada)
- congestão nasal (nariz entupido)

### Pouco frequentes:

podem afetar até 1 em 100 pessoas

- herpes zóster (zona)

### Raros:

podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- reações alérgicas graves (*anafilaxia*)

➔ **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver algum destes sintomas.

## Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Nucala

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Nucala após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A seringa pré-cheia de Nucala pode ser retirada do frigorífico e mantida na embalagem fechada até 7 dias à temperatura ambiente (até 30°C), quando protegida da luz. Eliminar caso mantida fora do frigorífico durante mais de 7 dias.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Nucala

A substância ativa é mepolizumab.

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de mepolizumab.

Os outros componentes são sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Nucala e conteúdo da embalagem

Nucala é fornecido como uma solução transparente a opalescente, incolor a amarelo pálido a castanho pálido numa seringa pré-cheia de 1 ml de utilização única.

Nucala está disponível em embalagem contendo 1 seringa pré-cheia, ou em embalagem múltipla com 3 x 1 seringas pré-cheias ou 9 x 1 seringas pré-cheias.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

### Fabricante

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A  
Strada Provinciale Asolana, 90  
43056 San Polo di Torrile, Parma  
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"  
Tel: +370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

#### България

#### Luxembourg/Luxemburg

“Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД  
Тел.: +359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

**Česká republika**  
GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**  
GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**  
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**  
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

**Ελλάδα**  
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**  
GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**  
Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**  
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Ireland**  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Magyarország**  
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft  
Tel.: +36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

**Malta**  
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +356 80065004

**Nederland**  
GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**  
GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**  
GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**  
GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**  
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**  
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**  
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

**Slovenská republika**  
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 544 30 730

slovakia@berlin-chemie.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Kύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: +357 80070017

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210  
lv@berlin-chemie.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instruções passo-a-passo para utilização da seringa pré-cheia de 100 mg

Administrar uma vez a cada quatro semanas.

Siga estas instruções sobre como utilizar a seringa pré-cheia. Não seguir estas instruções pode afetar o funcionamento adequado da seringa pré-cheia. Também deverá receber formação sobre como utilizar a seringa pré-cheia.

A seringa pré-cheia de Nucala destina-se para utilização **apenas logo abaixo da pele** (via subcutânea).

### Como conservar Nucala

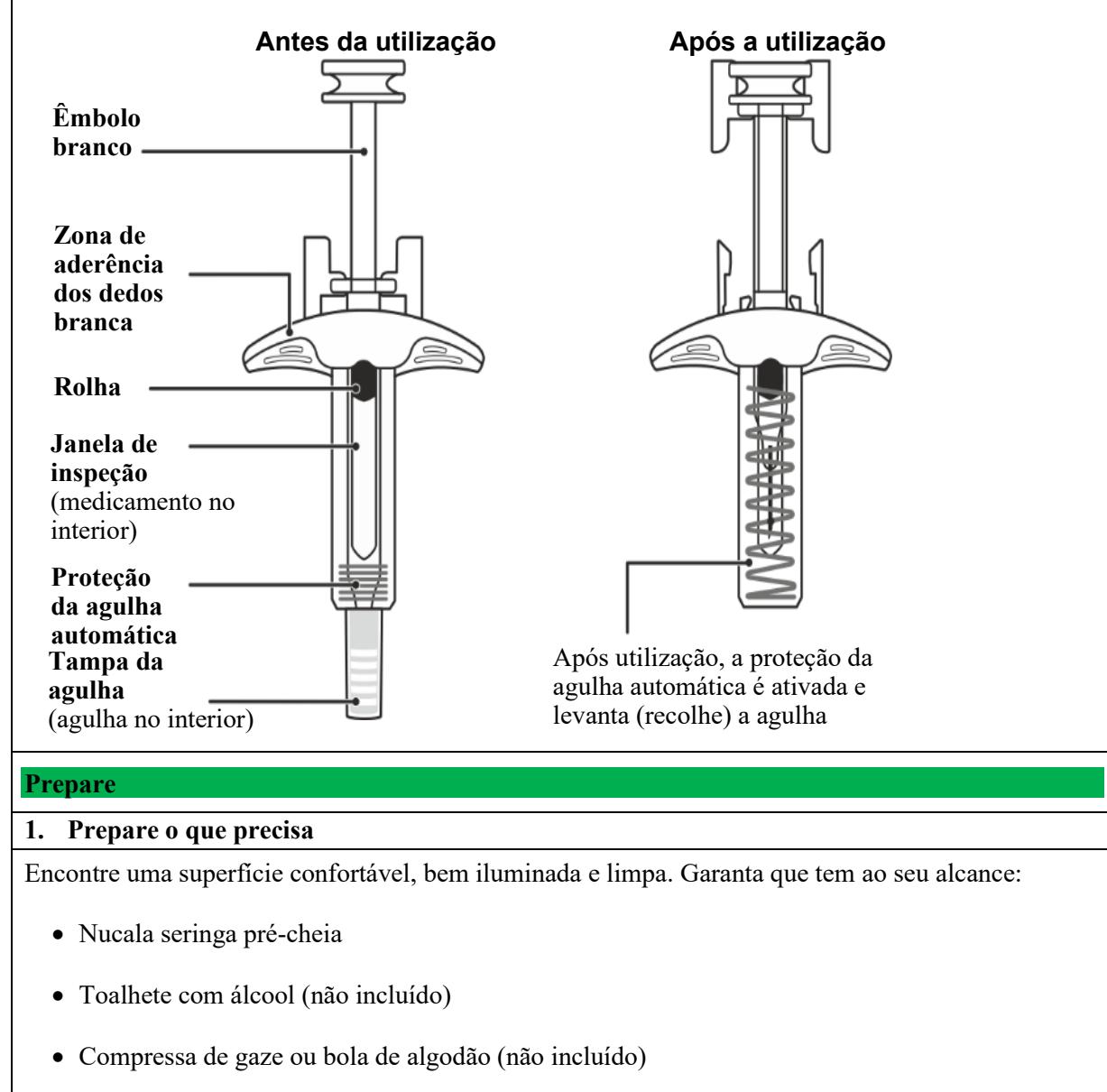
- Manter no frigorífico antes da utilização.
- Não congelar.
- Manter a seringa pré-cheia na embalagem para proteger da humidade.
- Manter fora da vista e do alcance das crianças.
- Caso necessário, a seringa pré-cheia pode ser mantida à temperatura ambiente, até 30°C, durante não mais do que 7 dias, quando conservada dentro da embalagem original. Eliminar a seringa pré-cheia com segurança, caso tenha sido mantida fora do frigorífico durante mais de 7 dias.
- Não conservar acima de 30°C.

### Antes de utilizar Nucala

A seringa pré-cheia deve ser utilizada apenas uma vez e depois eliminada.

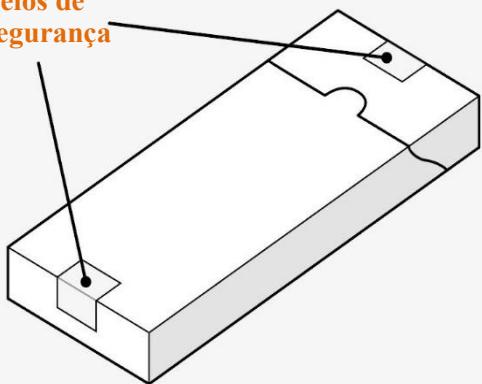
- **Não** partilhe a sua seringa pré-cheia de Nucala com outra pessoa.
- **Não** agite a seringa.
- **Não** utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura.
- **Não** utilize a seringa se parecer danificada.
- **Não** retire a tampa da agulha até que esteja pronto para a sua injeção.

## Conheça a sua seringa pré-cheia



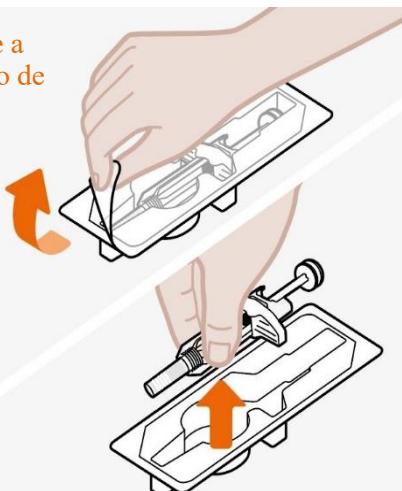
## 2. Retire a sua seringa pré-cheia

**Selos de segurança**



Garanta que os **selos de segurança** não estão danificados

**Descole a proteção de plástico**



Retire a seringa para fora da bandeja

- Retire a embalagem do frigorífico. Confirme que os selos de segurança não estão danificados.
- Retire a bandeja da embalagem.
- Descole a película de proteção da bandeja.
- Segurando no meio da seringa, retire-a cuidadosamente da bandeja.
- Coloque a seringa numa superfície limpa e plana, à temperatura ambiente, afastada da luz solar direta e fora do alcance das crianças.

**Não** utilize a seringa se o selo de segurança da embalagem estiver danificado.

**Não** remova a proteção da agulha neste passo.

## 3. Ispécione e espere 30 minutos antes de utilizar ambiente

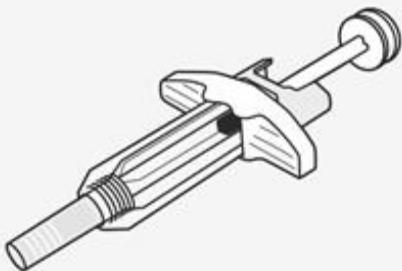
Exp: Mês-Ano

Verifique o prazo de validade



Verifique o medicamento

**Espere 30 minutos**

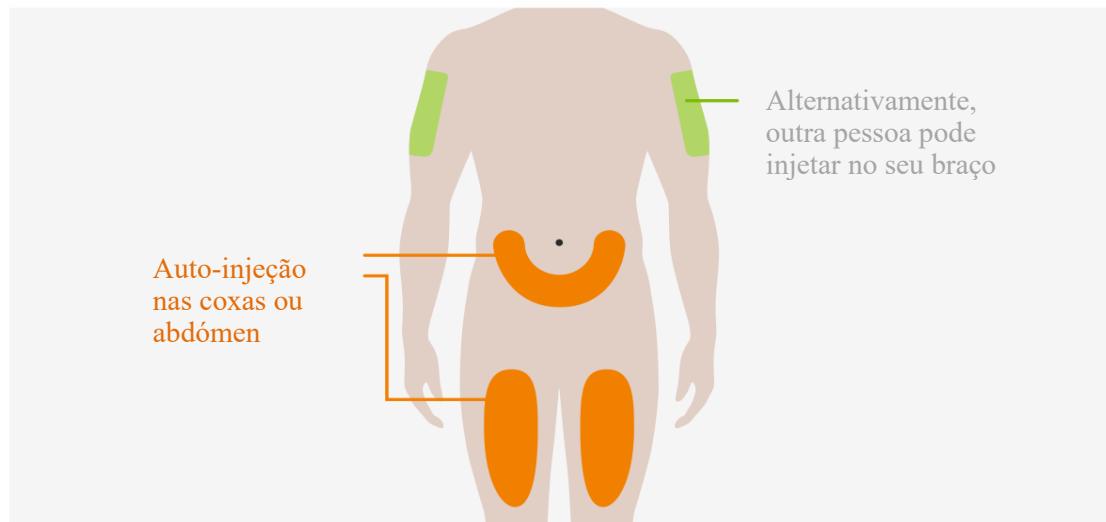


- Verifique o prazo de validade no rótulo da seringa.
- Olhe para a janela de inspeção para verificar que o líquido está límpido (sem turvação ou partículas) e transparente a amarelo pálido a castanho pálido.
- É normal ver uma ou mais bolhas de ar.
- Espere 30 minutos (e não mais de 8 horas) antes de utilizar.

**Não** utilize se o prazo de validade tiver terminado.

**Não** aqueça a seringa no micro-ondas, em água quente ou luz solar direta.  
**Não** injete se a solução parecer turva ou descolorada ou contiver partículas.  
**Não** utilize a seringa se ficar fora da cartonagem durante mais de 8 horas.  
**Não** remova a tampa da agulha neste passo.

#### 4. Escolha o seu local de injeção

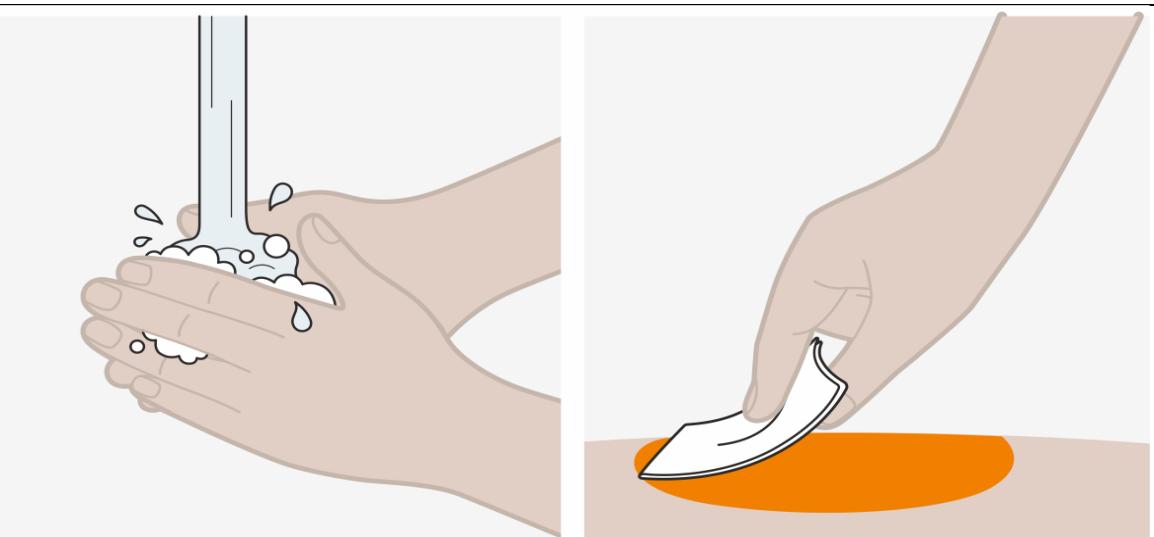


- Pode injetar Nucala nas suas coxas ou abdómen.
- Se outra pessoa lhe der a injeção, pode também utilizar o seu braço.
- Se necessitar de mais do que uma injeção para completar a sua dose, deixe, pelo menos, 5 cm de distância entre cada local de injeção.

**Não** injete onde a sua pele estiver com nódos negras, sensível ao toque, vermelha ou dura.

**Não** injete numa zona de 5 cm do seu umbigo.

#### 5. Limpe o seu local de injeção



- Lave as suas mãos com sabão e água.

- Limpe o seu local de injeção através da limpeza da pele com um toalhete com álcool e permita que a pele seque ao ar.

**Não** toque no seu local de injeção novamente até que tenha terminado a sua injeção.

## Injeção

### 6. Retire a tampa da agulha



- Retire a tampa da agulha da seringa puxando-a firmemente, estendendo a sua mão afastando-a da ponta da agulha (como mostrado). Pode precisar de puxar a tampa da agulha com bastante firmeza para a remover.
- **Não** se preocupe se vir uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.
- Injete logo após remover a tampa da agulha, e **sempre** dentro de 5 minutos.

**Não** deixe que a agulha toque em qualquer superfície.

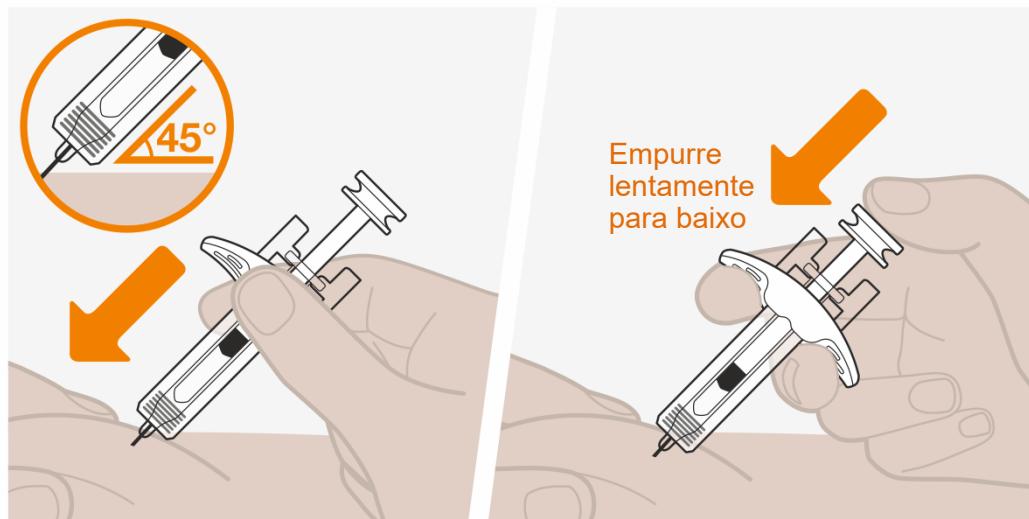
**Não** toque na agulha.

**Não** toque no êmbolo neste passo, uma vez que pode empurrar líquido para fora accidentalmente e não receber a sua dose completa.

**Não** expelir nenhuma bolha de ar da seringa.

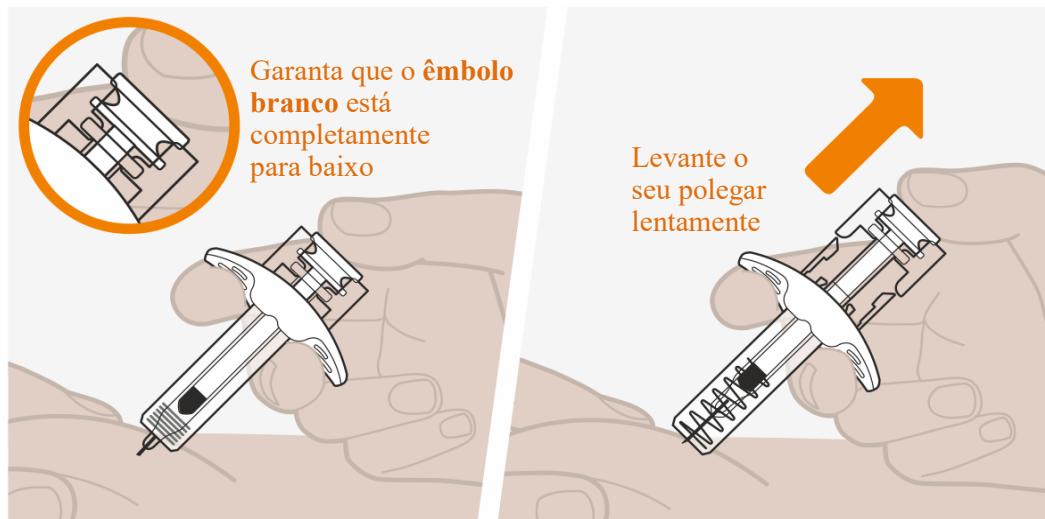
**Não** coloque a tampa da seringa de volta na seringa. Isto pode causar lesões pela agulha.

## 7. Inicie a sua injeção



- Utilize a sua mão livre para apertar a pele à volta do seu local de injeção. Mantenha a pele comprimida durante a sua injeção.
- Insira a agulha toda na pele comprimida num ângulo de 45°, como mostrado.
- Desloque o seu polegar para o êmbolo e coloque os seus dedos na zona de aderência para os dedos branca, como mostrado.
- Empurre o êmbolo lentamente para baixo para injetar a sua dose completa.

## 8. Complete a sua injeção



- Garanta que o êmbolo é empurrado totalmente para baixo, até que a rolha atinja a parte de baixo da seringa e que toda a solução é injetada.
- Levante o seu polegar para cima lentamente. Isto irá permitir que o êmbolo suba e a agulha se recolha (suba) para dentro do corpo da seringa.
- Quando concluído, liberte a pele comprimida.
- Poderá detetar uma pequena gota de sangue no local de injeção. Isto é normal. Pressione a zona com uma bola de algodão ou compressa de gaze durante uns instantes caso necessário.
- **Não** coloque a tampa da seringa de volta na seringa.

- **Não** esfregue o seu local de injeção.

### **Elimine**

#### **9. Elimine a seringa utilizada**

- Elimine a seringa utilizada e a tampa da seringa de acordo com as exigências locais. Consulte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento caso necessário.
- **Mantenha as suas seringas utilizadas e tampas das agulhas fora da vista e do alcance das crianças.**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Nucala 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

mepolizumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi prescrito para uma criança sob o seu cuidado. Não o passe para os outros. Pode prejudicá-los, mesmo se os sinais de doença sejam os mesmos da criança que está ao seu cuidado.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é Nucala e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nucala
3. Como utilizar Nucala
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nucala
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções passo-a-passo para utilização

#### 1. O que é Nucala e para que é utilizado

Nucala contém a substância ativa **mepolizumab**, um *anticorpo monoclonal*, um tipo de proteína desenhada para reconhecer no corpo uma substância alvo específica. É utilizado para tratar a **asma grave** em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade.

Algumas pessoas com asma grave têm muitos *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e nos pulmões. Esta condição é chamada de *asma eosinofílica* – o tipo de asma que Nucala pode tratar.

Nucala pode reduzir o número de ataques de asma, se a criança já estiver a utilizar medicamentos tais como inaladores de dose elevada, mas a sua asma não está bem controlada por estes medicamentos.

Se a criança está a tomar medicamentos chamados *corticosteroides orais*, Nucala pode também ajudar a reduzir a dose diária que precisa para controlar a sua asma.

Mepolizumab, a substância ativa de Nucala, bloqueia uma proteína chamada *interleucina-5*. Ao bloquear a ação desta proteína, limita a produção de eosinófilos pela medula óssea e diminui o número de eosinófilos na corrente sanguínea e nos pulmões.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Nucala

##### **Não utilize Nucala:**

- se a criança tem **alergia** ao mepolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

➔ **Confirme com o seu médico** se pensa que isto se aplica à criança.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

### Agravamento da asma

Algumas pessoas têm efeitos indesejáveis relacionados com a asma, ou a sua asma pode piorar, durante o tratamento com Nucala.

➔ **Informe o seu médico ou enfermeiro** se a sua asma da criança permanecer não controlada, ou se piorar, depois de iniciar o tratamento com Nucala.

### Reações alérgicas e no local da injeção

Medicamentos deste tipo (*anticorpos monoclonais*) podem causar reações alérgicas graves quando injetados no corpo (ver secção 4, 'Efeitos indesejáveis possíveis').

Se a criança já tiver tido uma reação semelhante a alguma injeção ou medicamento:

➔ **Informe o seu médico antes de administrar Nucala.**

### Infeções parasitárias

Nucala pode enfraquecer a resistência da criança a infeções causadas por parasitas. Se já tiver uma infeção parasitária, esta deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Nucala. Se viver numa região onde estas infeções são frequentes ou se for viajar para tal região:

➔ **Confirme com o seu médico** se pensa que alguma destas situações se aplica à criança.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças com idade inferior a 6 anos de idade**.

### **Outros medicamentos e Nucala**

**Informe o seu médico** se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Outros medicamentos para a asma**

✗ **Não pare subitamente de dar** à criança os medicamentos atuais para a asma assim que iniciar Nucala. Estes medicamentos (especialmente os chamados *corticosteroides orais*) devem ser parados gradualmente, sob a supervisão direta do seu médico e dependendo da resposta da criança a Nucala.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico** antes de utilizar este medicamento.

Não é conhecido se os componentes de Nucala podem passar para o leite materno. **Doentes que estão a amamentar devem consultar o médico** antes de utilizar Nucala.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É improvável que os efeitos indesejáveis possíveis de Nucala afetem a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Nucala contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 40 mg de dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## **3. Como utilizar Nucala**

Nucala é administrado através de uma injeção logo abaixo da pele (*injeção subcutânea*).

O seu médico ou enfermeiro irão decidir se pode injetar Nucala à criança sob o seu cuidado. Caso apropriado, irão depois dar formação para lhe mostrar a forma correta de utilizar Nucala.

**A dose recomendada** para crianças com 6 a 11 anos de idade é 40 mg. Administrará 1 injeção a cada quatro semanas.

As instruções para utilização da seringa pré-cheia são fornecidas no verso deste folheto.

#### **Se utilizar mais Nucala do que deveria**

Se pensa que injetou demasiado Nucala, **contacte o seu médico** para aconselhamento.

#### **Se tiver sido omitida uma dose de Nucala**

Deverá injetar a próxima dose de Nucala assim que se lembrar. Se não reparar que omitiu uma dose até ser altura da administração da próxima dose, apenas injete a próxima dose conforme planeado. Se não tiver a certeza do que fazer, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **Se parar de utilizar Nucala**

Não pare as injeções de Nucala a não ser que o seu médico lho recomende. Interromper ou parar o tratamento com Nucala pode fazer com que os sintomas e ataques de asma da criança voltem.

Se os sintomas de asma da criança piorarem enquanto estiver a receber injeções de Nucala:

➔ Contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Nucala são normalmente leves a moderados mas podem ocasionalmente ser graves.

##### **Reações alérgicas**

Algumas pessoas podem ter reações alérgicas ou do tipo alérgico. Estas reações podem ser frequentes (podem afetar **até 1 em cada 10 pessoas**). Elas ocorrem normalmente entre minutos a horas depois da injeção, mas por vezes os sintomas podem começar após vários dias.

Os sintomas podem incluir:

- aperto no peito, tosse, dificuldade em respirar
- desmaio, tonturas, sentir-se atordoado (devido a queda da pressão arterial)
- inchaço das pálpebras, face, lábios, língua ou boca
- urticária
- erupção na pele

➔ **Procure imediatamente assistência médica** se pensa que a criança pode estar a ter uma reação.

Se a criança já tiver tido uma reação semelhante a alguma injeção ou medicamento:

➔ **Informe o seu médico** antes de a criança receber Nucala

**Outros efeitos indesejáveis incluem:**

##### **Muito frequentes:**

podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- dor de cabeça

##### **Frequentes:**

podem afetar até 1 em 10 pessoas

- infeção no peito – sintomas da qual podem incluir tosse e febre (temperatura elevada)

- infecção do trato urinário (sangue na urina, urinar com frequência e ter dor ao urinar, febre, dor na região inferior das costas)
- dor abdominal alta (dor de estômago ou desconforto na região superior do estômago)
- febre (temperatura elevada)
- eczema (placas vermelhas pruriginosas na pele)
- reação no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço, prurido e sensação de ardor na pele perto do local onde a injeção foi dada)
- dor nas costas
- artralgia (dor nas articulações)
- faringite (garganta inflamada)
- congestão nasal (nariz entupido)

**Pouco frequentes:**

podem afetar até 1 em 100 pessoas

- herpes zóster (zona)

**Raros:**

podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- reações alérgicas graves (*anafilaxia*)

➔ **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se a criança tiver algum destes sintomas.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Nucala**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Nucala após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A seringa pré-cheia de Nucala pode ser retirada do frigorífico e mantida na embalagem fechada até 7 dias à temperatura ambiente (até 30°C), quando protegida da luz. Eliminar caso mantida fora do frigorífico durante mais de 7 dias.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Nucala**

A substância ativa é mepolizumab.

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de mepolizumab.

Os outros componentes são sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, edetato dissódico, água para preparações injetáveis.

## **Qual o aspeto de Nucala e conteúdo da embalagem**

Nucala é fornecido como uma solução transparente a opalescente, incolor a amarelo pálido a castanho pálido numa seringa pré-cheia de 0,4 ml de utilização única.

Nucala está disponível em embalagem contendo 1 seringa pré-cheia, ou em embalagem múltipla com 3 x 1 seringas pré-cheias.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

### **Fabricante**

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A  
Strada Provinciale Asolana, 90  
43056 San Polo di Torrile, Parma  
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Lietuva**

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"  
Tel: +370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

#### **България**

"Берлин-Хеми/А. Менарини  
България" ЕООД  
Тел.: +359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft  
Tel.: +36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +356 80065004

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210  
lv@berlin-chemie.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instruções passo-a-passo para utilização da seringa pré-cheia de 40 mg

Administrar uma vez a cada quatro semanas.

Siga estas instruções sobre como utilizar a seringa pré-cheia. Não seguir estas instruções pode afetar o funcionamento adequado da seringa pré-cheia. Também deverá receber formação sobre como utilizar a seringa pré-cheia. A seringa pré-cheia de Nucala destina-se para utilização **apenas logo abaixo da pele** (via subcutânea).

### Como conservar Nucala

- Manter no frigorífico antes da utilização.
- Não congelar.
- Manter a seringa pré-cheia na embalagem para proteger da luz.
- Manter fora da vista e do alcance das crianças.
- Caso necessário, a seringa pré-cheia pode ser mantida à temperatura ambiente, até 30°C, durante não mais do que 7 dias, quando conservada dentro da embalagem original. Eliminar a seringa pré-cheia com segurança, caso tenha sido mantida fora do frigorífico durante mais de 7 dias.
- Não conservar acima de 30°C.

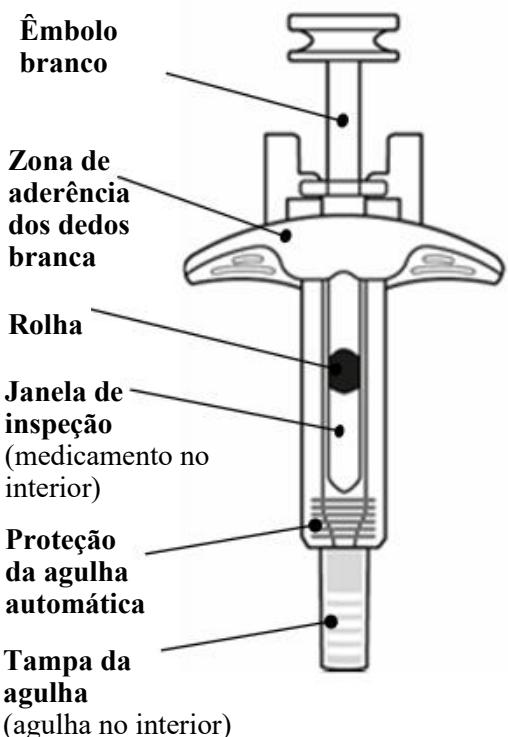
### Antes de utilizar Nucala

A seringa pré-cheia deve ser utilizada apenas uma vez e depois eliminada.

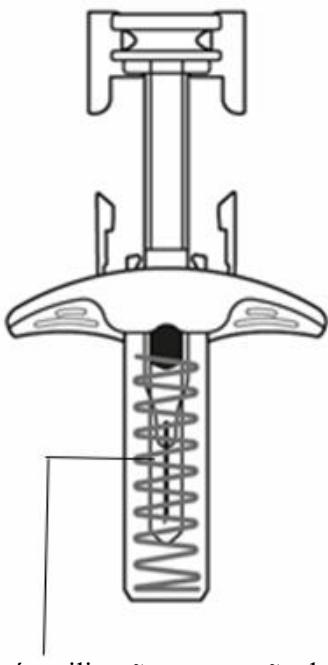
- **Não** partilhe a sua seringa pré-cheia de Nucala com outra pessoa.
- **Não** agite a seringa.
- **Não** utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura.
- **Não** utilize a seringa se parecer danificada.
- **Não** retire a tampa da agulha até que esteja pronto para a sua injeção.

## Conheça a sua seringa pré-cheia

### Antes da utilização



### Após a utilização



## Prepare

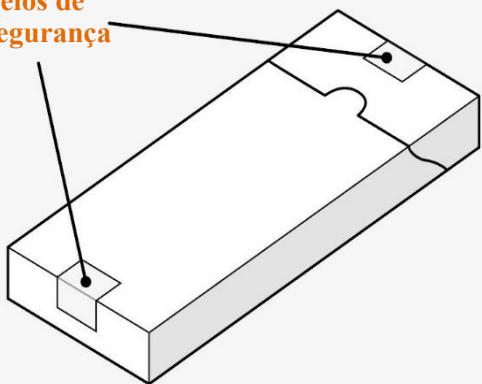
### 1. Prepare o que precisa

Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa. Garanta que tem ao seu alcance:

- Nucala seringa pré-cheia
- Toalhete com álcool (não incluído)
- Compressa de gaze ou bola de algodão (não incluído)

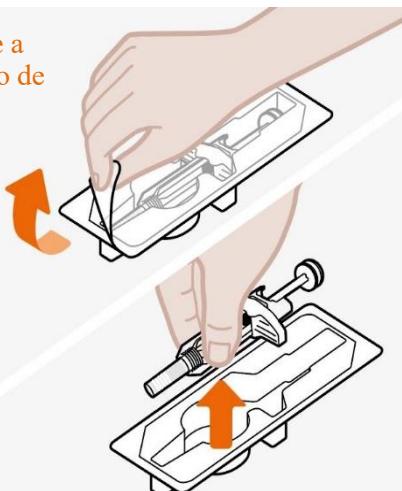
## 2. Retire a seringa pré-cheia

**Selos de segurança**



Garanta que os **selos de segurança** não estão danificados

**Descole a proteção de plástico**



Retire a seringa para fora da bandeja

- Retire a embalagem do frigorífico. Confirme que os selos de segurança não estão danificados.
- Retire a bandeja da embalagem.
- Descole a película de proteção da bandeja.
- Segurando no meio da seringa, retire-a cuidadosamente da bandeja.
- Coloque a seringa numa superfície limpa e plana, à temperatura ambiente, afastada da luz solar direta e fora do alcance das crianças.

**Não** utilize a seringa se o selo de segurança da embalagem estiver danificado.

**Não** remova a proteção da agulha neste passo.

## 3. Ispécione e espere 30 minutos antes de utilizar ambiente

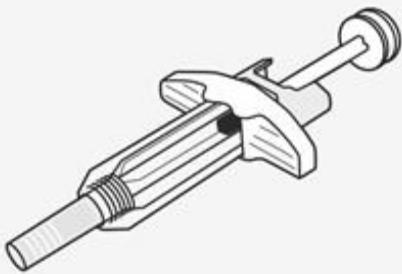
Exp: Mês-Ano

**Verifique o prazo de validade**



**Verifique o medicamento**

**Espere 30 minutos**



- Verifique o prazo de validade no rótulo da seringa.
- Olhe para a janela de inspeção para verificar que o líquido está límpido (sem turvação ou partículas) e transparente a amarelo pálido a castanho pálido.
- É normal ver uma ou mais bolhas de ar.
- Espere 30 minutos (e não mais de 8 horas) antes de utilizar.

**Não** utilize se o prazo de validade tiver terminado.

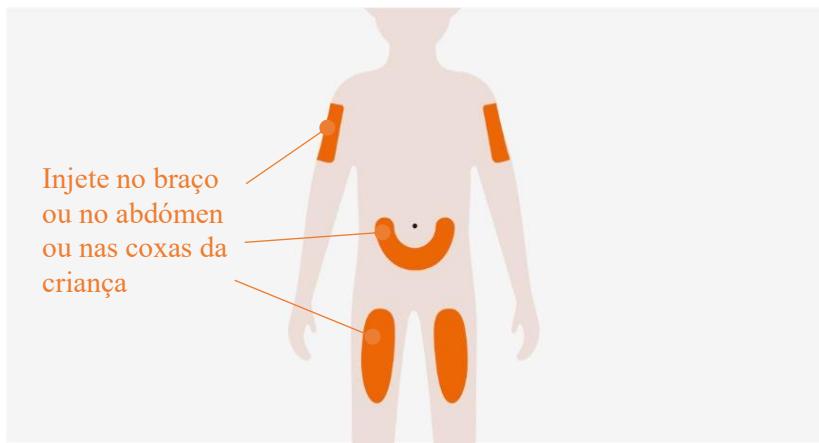
**Não** aqueça a seringa no micro-ondas, em água quente ou luz solar direta.

**Não** injete se a solução parecer turva ou descolorada ou contiver partículas.

**Não** utilize a seringa se ficar fora da cartonagem durante mais de 8 horas.

**Não** remova a tampa da agulha neste passo.

#### 4. Escolha o local de injeção

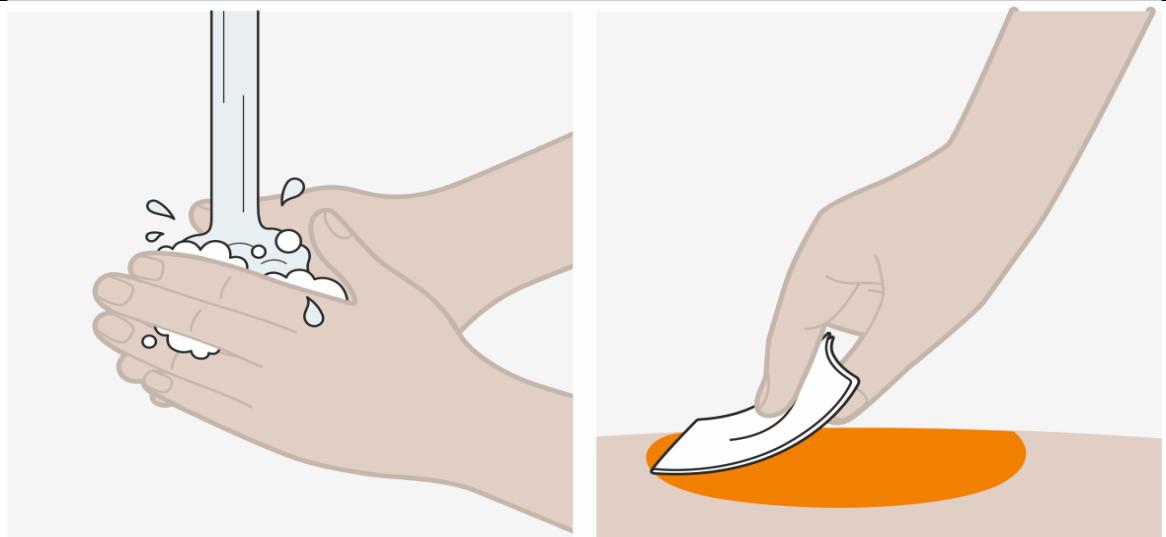


- Pode injetar Nucala no braço, no abdômen ou na coxa da criança que está ao seu cuidado.

**Não** injete onde a pele estiver com nódoas negras, sensível ao toque, vermelha ou dura.

**Não** injete a menos de 5 cm do umbigo.

#### 5. Limpe o local de injeção



- Lave as suas mãos com sabão e água.

- Limpe o local de injeção através da limpeza da pele com um toalhete com álcool e permita que a pele seque ao ar.

**Não** toque no local de injeção novamente até que tenha terminado a injeção.

## Injeção

### 6. Retire a tampa da agulha



- Retire a tampa da agulha da seringa puxando-a firmemente, estendendo a sua mão afastando-a da ponta da agulha (como mostrado). Pode precisar de puxar a tampa da agulha com bastante firmeza para a remover.
- **Não** se preocupe se vir uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.
- Injete logo após remover a tampa da agulha, e **sempre** dentro de 5 minutos.

**Não** deixe que a agulha toque em qualquer superfície.

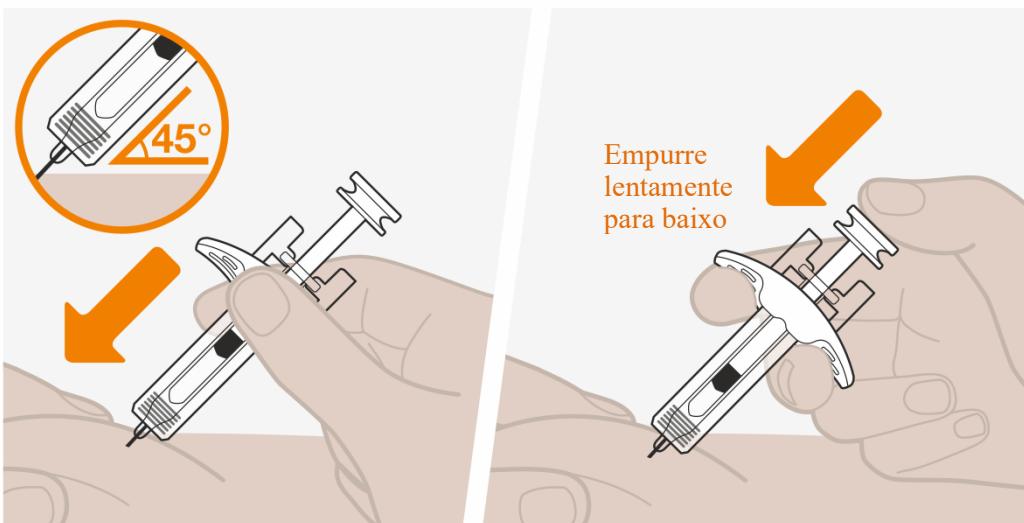
**Não** toque na agulha.

**Não** toque no êmbolo neste passo, uma vez que pode empurrar líquido para fora acidentalmente e não administrar a dose completa.

**Não** expelir nenhuma bolha de ar da seringa.

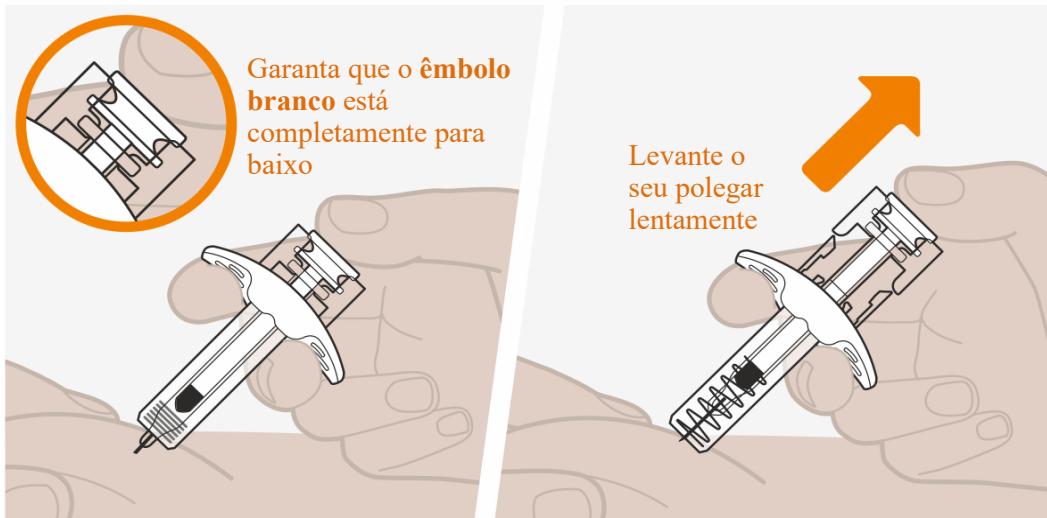
**Não** coloque a tampa da seringa de volta na seringa. Isto pode causar lesões pela agulha.

### 7. Inicie a injeção



- Utilize a sua mão livre para apertar a pele à volta do local de injeção. Mantenha a pele comprimida durante a injeção.
- Insira a agulha toda na pele comprimida num ângulo de 45°, como mostrado.
- Desloque o seu polegar para o êmbolo e coloque os seus dedos na zona de aderência para os dedos branca, como mostrado.
- Empurre o êmbolo lentamente para baixo para injetar a dose completa.

## 8. Complete a injeção



- Garanta que o êmbolo é empurrado totalmente para baixo, até que a rolha atinja a parte de baixo da seringa e que toda a solução é injetada.
- Levante o seu polegar para cima lentamente. Isto irá permitir que o êmbolo suba e a agulha se recolha (suba) para dentro do corpo da seringa.
- Quando concluído, liberte a pele comprimida.
- Poderá detetar uma pequena gota de sangue no local de injeção. Isto é normal. Pressione a zona com uma bola de algodão ou compressa de gaze durante uns instantes caso necessário.
- **Não** coloque a tampa da seringa de volta na seringa.
- **Não** esfregue o local de injeção.

## Elimine

## 9. Elimine a seringa utilizada

- Elimine a seringa utilizada e a tampa da seringa de acordo com as exigências locais. Consulte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento caso necessário.
- **Mantenha as seringas utilizadas e tampas das agulhas fora da vista e do alcance das crianças.**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Nucala 100 mg pó para solução injetável mepolizumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é Nucala e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nucala
3. Como utilizar Nucala
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nucala
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções passo-a-passo para utilização

#### 1. O que é Nucala e para que é utilizado

Nucala contém a substância ativa **mepolizumab**, um *anticorpo monoclonal*, um tipo de proteína desenhada para reconhecer no corpo uma substância alvo específica. É utilizado para tratar a **asma grave e GEPA** (Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte) em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade. É também utilizado para tratar a **RSCcPN** (Rinossinusite Crónica com Pólipos Nasais) e a **Síndrome Hipereosinofílica** em adultos.

Mepolizumab, a substância ativa de Nucala, bloqueia uma proteína chamada *interleucina-5*. Ao bloquear a ação desta proteína, limita a produção de eosinófilos pela medula óssea e diminui o número de eosinófilos na corrente sanguínea e nos pulmões.

#### Asma eosinofílica grave

Algumas pessoas com asma grave têm muitos *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e nos pulmões. Esta condição é chamada de *asma eosinofílica* – o tipo de asma que Nucala pode tratar.

Nucala pode reduzir o seu número de ataques de asma, se você ou a sua criança já estiver a utilizar medicamentos tais como inaladores de dose elevada, mas a sua asma não está bem controlada por estes medicamentos.

Se está a tomar medicamentos chamados *corticosteroides orais*, Nucala pode também ajudar a reduzir a dose diária que precisa para controlar a sua asma.

#### Rinossinusite Crónica com Pólipos Nasais (RSCcPN)

RSCcPN é uma doença em que as pessoas têm demasiados *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e no tecido que reveste o nariz e os seios nasais. Isto pode causar sintomas como nariz entupido e perda de olfato, e a formação de protuberâncias moles tipo gelatina (chamadas pólipos nasais) dentro do nariz.

Nucala reduz o número de eosinófilos no sangue e pode reduzir o tamanho dos seus pólipos, alivia a sua congestão nasal e ajuda a prevenir a cirurgia aos pólipos nasais.

Nucala pode também ajudar a reduzir a necessidade de corticosteroides orais para controlar os seus sintomas.

## **Granulomatose eosinofílica com poliangeite (GEPA)**

GEPA é uma doença em que as pessoas têm demasiados *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco sanguíneo) no sangue e nos tecidos, e têm também um tipo de *vasculite*. Isto significa que existe inflamação dos vasos sanguíneos. Esta doença afeta mais frequentemente os pulmões e os seios nasais, mas, por vezes, afeta outros órgãos, tais como a pele, o coração e os rins.

Nucala consegue controlar e adiar uma exacerbação destes sintomas de GEPA. Este medicamento também pode ajudar a reduzir a dose diária de *corticosteroides orais* de que necessita para controlar os seus sintomas.

## **Síndrome hipereosinofílica**

A síndrome hipereosinofílica é uma doença em que existe um elevado número de *eosinófilos* (um tipo de glóbulo branco) no sangue. Estas células podem danificar os órgãos do corpo, particularmente o coração, os pulmões, os nervos e a pele.

Nucala ajuda a reduzir os seus sintomas e previne exacerbações. Se estiver a tomar medicamentos conhecidos como *corticosteroides orais*, Nucala também pode ajudar a reduzir a dose diária de que necessita para controlar os seus sintomas/exacerbações de síndrome hipereosinofílica.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Nucala**

### **Não utilize Nucala:**

- se tem **alergia** ao mepolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).  
→ **Confirme com o seu médico** se pensa que isto se aplica a si.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Agravamento da asma**

Algumas pessoas têm efeitos indesejáveis relacionados com a asma, ou a sua asma pode piorar, durante o tratamento com Nucala.

- **Informe o seu médico ou enfermeiro** se a sua asma permanecer não controlada, ou se piorar, depois de iniciar o tratamento com Nucala.

#### **Reações alérgicas e no local da injeção**

Medicamentos deste tipo (*anticorpos monoclonais*) podem causar reações alérgicas graves quando injetados no corpo (ver secção 4, ‘Efeitos indesejáveis possíveis’).

Se já tiver tido uma reação semelhante a alguma injeção ou medicamento,

- **Informe o seu médico antes de lhe administrarem Nucala.**

#### **Infeções parasitárias**

Nucala pode enfraquecer a sua resistência a infeções causadas por parasitas. Se já tiver uma infeção parasitária, esta deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Nucala. Se viver numa região onde estas infeções são frequentes ou se for viajar para tal região:

- **Confirme com o seu médico** se pensa que alguma destas situações se aplica a si.

## **Crianças**

### **Asma eosinofílica grave e GEPA**

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças com idade inferior a 6 anos** para o tratamento da asma eosinofílica grave ou GEPA.

## RSCcPN e síndrome hipereosinofílica

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade** para o tratamento da RSCcPN ou síndrome hipereosinofílica.

## **Outros medicamentos e Nucala**

**Informe o seu médico** se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

## **Outros medicamentos para a asma, RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica**

**✗ Não pare subitamente de tomar** os seus medicamentos atuais para a asma, RSCcPN, GEPA ou síndrome hipereosinofílica assim que iniciar Nucala. Estes medicamentos (especialmente os chamados *corticosteroides orais*) devem ser parados gradualmente, sob a supervisão direta do seu médico e dependendo da sua resposta a Nucala.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico** antes de utilizar este medicamento.

Não é conhecido se os componentes de Nucala podem passar para o leite materno. **Se estiver a amamentar, deve consultar o seu médico** antes de utilizar Nucala.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É improvável que os efeitos indesejáveis possíveis de Nucala afetem a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **Nucala contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como utilizar Nucala**

Nucala é-lhe administrado por um médico, enfermeiro ou profissional de saúde, como uma injeção logo abaixo da pele (via subcutânea).

#### **Asma eosinofílica grave**

*Adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade*

**A dose recomendada** para adultos e adolescentes é 100 mg. Vai-lhe ser dada 1 injeção a cada quatro semanas.

*Crianças com 6 a 11 anos de idade*

**A dose recomendada** é 40 mg. Vai ser-lhe dada 1 injeção a cada quatro semanas.

#### **RSCcPN**

*Adultos*

**A dose recomendada** para adultos é 100 mg. Receberá 1 injeção a cada quatro semanas.

#### **GEPA**

*Adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade*

**A dose recomendada** para adultos e adolescentes é 300 mg. Receberá 3 injeções a cada quatro semanas.

## Crianças com 6 a 11 anos de idade

*Crianças com 40 kg de peso ou mais:*

**A dose recomendada** é 200 mg. Receberá 2 injeções a cada quatro semanas.

*Crianças com menos de 40 kg de peso:*

**A dose recomendada** é 100 mg. Receberá 1 injeção a cada quatro semanas.

Os locais da injeção devem ter, pelo menos, 5 cm de distância.

## Síndrome hipereosinofílica

*Adultos*

**A dose recomendada** para adultos é 300 mg. Receberá 3 injeções a cada quatro semanas.

Os locais da injeção devem ter, pelo menos, 5 cm de distância.

**Se tiver sido omitida uma dose de Nucala**

**Contacte o seu médico ou o hospital assim que possível** para reagendar a sua consulta.

**Se parar de utilizar Nucala**

Não pare de receber injeções de Nucala a não ser que o seu médico lho recomende. Interromper ou parar o tratamento com Nucala pode fazer com que os seus sintomas e ataques voltem.

Se os seus sintomas piorarem enquanto estiver a receber injeções de Nucala

➔ Contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Nucala são normalmente leves a moderados mas podem ocasionalmente ser graves.

**Reações alérgicas**

Algumas pessoas podem ter reações alérgicas ou do tipo alérgico. Estas reações podem ser frequentes (podem afetar **até 1 em cada 10 pessoas**). Elas ocorrem normalmente entre minutos a horas depois da injeção, mas por vezes os sintomas podem começar após vários dias.

Os sintomas podem incluir:

- aperto no peito, tosse, dificuldade em respirar
- desmaio, tonturas, sentir-se atordoado (devido a queda da pressão arterial)
- inchaço das pálpebras, face, lábios, língua ou boca
- urticária
- erupção na pele

➔ **Procure imediatamente assistência médica** se pensa que pode estar (ou a sua criança) a ter uma reação.

Se já tiver tido (ou a sua criança) uma reação semelhante a alguma injeção ou medicamento:

➔ Informe o seu médico antes de lhe administrarem Nucala

**Outros efeitos indesejáveis incluem:**

**Muito frequentes:**

podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- dor de cabeça

**Frequentes:**

podem afetar até 1 em 10 pessoas

- infecção no peito – sintomas da qual podem incluir tosse e febre (temperatura elevada)
- infecção do trato urinário (sangue na urina, urinar com frequência e ter dor ao urinar, febre, dor na região inferior das costas)
- dor abdominal alta (dor de estômago ou desconforto na região superior do estômago)
- febre (temperatura elevada)
- eczema (placas vermelhas pruriginosas na pele)
- reação no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço, prurido e sensação de ardor na pele perto do local onde a injeção foi dada)
- dor nas costas
- artralgia (dor nas articulações)
- faringite (garganta inflamada)
- congestão nasal (nariz entupido)

**Pouco frequentes:**

podem afetar até 1 em 100 pessoas

- herpes zóster (zona)

**Raros:**

podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- Reações alérgicas graves (*anafilaxia*)

➔ **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver algum destes sintomas.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ~~do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V~~. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Nucala**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Nucala após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações****Qual a composição de Nucala**

A substância ativa é mepolizumab. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de mepolizumab. Após reconstituição, cada ml de solução contém 100 mg de mepolizumab.

Os outros componentes são sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado e polissorbato 80.

## **Qual o aspeto de Nucala e conteúdo da embalagem**

Nucala é um pó branco liofilizado fornecido num frasco para injetáveis de vidro transparente incolor com uma tampa de borracha.

Nucala está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis ou embalagem múltipla com 3 frascos para injetáveis individuais.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

### **Fabricante**

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A  
Strada Provinciale Asolana, 90  
43056 San Polo di Torrile, Parma  
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Lietuva**

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"  
Tel: +370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

#### **България**

"Берлин-Хеми/A. Менарини  
България" ЕООД  
Тел.: +359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: +36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +356 80065004

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Ελλάδα**

#### **Österreich**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**  
GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**  
Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**  
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Ireland**  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**  
GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**  
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**  
SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210  
lv@berlin-chemie.com

**Polska**  
GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**  
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**  
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**  
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

**Slovenská republika**  
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**  
GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**  
GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

**A informação que se segue destina-se apenas a profissionais de saúde:**

**7. Instruções passo-a-passo para utilização e manipulação, reconstituição e administração**

Nucala é fornecido como um pó branco liofilizado num frasco para injetáveis de utilização única apenas para injeção subcutânea. A reconstituição deve ser realizada sob condições asséticas.

Uma vez reconstituído, Nucala vai conter uma concentração de 100 mg/ml de mepolizumab. A solução injetável pode ser conservada entre 2°C e 30°C por não mais do que 8 horas. Qualquer concentrado não utilizado ou solução remanescente após 8 horas deve ser eliminado.

**Rastreabilidade**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado deve ser registado claramente.

**Instruções para reconstituição de cada frasco para injetáveis**

1. **Reconstitua o conteúdo do frasco para injetáveis com 1,2 ml de água para preparações injetáveis estéril** preferencialmente usando uma seringa de 2 a 3 ml e uma agulha 21 gauge. O jato de água estéril deve ser dirigido verticalmente, para o centro do bolo do liofilizado. Permita que o frasco para injetáveis permaneça à temperatura ambiente durante a reconstituição, rodando suavemente o frasco para injetáveis durante 10 segundos com movimentos circulares em intervalos de 15 segundos até que o pó esteja dissolvido.

*Nota: A solução reconstituída não deve ser agitada durante o procedimento uma vez que pode levar à formação de espuma ou precipitação do produto. A reconstituição está tipicamente completa em 5 minutos após a água estéril ter sido adicionada, mas pode levar mais tempo.*

2. Se for utilizado um dispositivo mecânico de reconstituição (agitador) para reconstituir Nucala, a reconstituição pode ser realizada por rotação a 450 rpm por não mais do que 10 minutos. Alternativamente, rotação a 1000 rpm por não mais do que 5 minutos é aceitável.
3. Após reconstituição, Nucala deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e observação da transparência antes da utilização. A solução deve ser transparente a opalescente e incolor a amarelo pálido ou castanho pálido, livre de partículas visíveis. Contudo, são esperadas e aceitáveis pequenas bolhas de ar. Se permanecerem partículas na solução ou se a solução parecer turva ou leitosa, a solução não deve ser utilizada.
4. A solução reconstituída, se não for utilizada imediatamente deve ser:
  - Protegida da luz solar
  - Conservada abaixo de 30°C, não congelada
  - Descartada se não for usada após 8 horas de reconstituição

**Instruções para administração da dose de 100 mg**

1. Para administração subcutânea deve ser utilizada, de preferência, uma seringa de polipropileno de 1 ml equipada com uma agulha descartável 21 gauge a 27 gauge x 0,5 polegada (13 mm).
2. Imediatamente antes da administração, retire 1 ml de Nucala reconstituído de um frasco para injetáveis. Não agite a solução reconstituída durante o procedimento uma vez que isso pode levar à formação de espuma ou precipitação do produto.
3. Administre a injeção de 1 ml (equivalente a 100 mg de mepolizumab) por via subcutânea no braço, coxa ou abdómen.

Se for necessário mais do que um frasco para injetáveis para a administração da dose prescrita, repita os passos de 1 a 3. Recomenda-se que os locais de injeção individuais estejam separados por, pelo menos, 5 cm.

### Instruções para administração da dose de 40 mg

1. Para administração subcutânea deve ser utilizada, de preferência, uma seringa de polipropileno de 1 ml equipada com uma agulha descartável 21 gauge a 27 gauge x 0,5 polegada (13 mm).
2. Imediatamente antes da administração, retire 0,4 ml de Nucala reconstituído. Não agite a solução reconstituída durante o procedimento uma vez que isso pode levar à formação de espuma ou precipitação do produto. Elimine a solução remanescente.
3. Administre a injeção de 0,4 ml (equivalente a 40 mg de mepolizumab) por via subcutânea no braço, coxa ou abdómen.

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.