

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **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**

Nucala é indicado como tratamento adjuvante da asma eosinofílica refractária grave em doentes adultos (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 refractária grave.

#### Posologia

##### *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. 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.

#### Populações especiais

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Nucala em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis em crianças dos 12 aos 18 anos de idade são muito limitados (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2), pelo que não podem ser feitas quaisquer recomendações.

### *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).

### 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.

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.

## **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**

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

Durante o tratamento podem ocorrer acontecimentos 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 se agravar após o início do tratamento.

Não é recomendada a interrupção abrupta de corticosteroides após o início da terapêutica com Nucala. 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 Nucala 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).

### Infeções parasitárias

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

## **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 recetores cognatos nos hepatócitos, suprimem a formação de enzimas do P450 e transportadores de fármacos, contudo, na asma grave a elevação dos marcadores pró-inflamatórios sistémicos é mínima e não existe evidência de expressão do recetor alfa IL-5

nos hepatócitos. O potencial para interações fármaco-fármaco 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 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

Em estudos clínicos em indivíduos com asma eosinofílica refractária grave, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram cefaleia, reações no local de administração e dorsalgia.

##### Resumo tabular das reações adversas

Um total de 915 indivíduos com asma eosinofílica refractária grave recebeu uma dose subcutânea ou uma dose intravenosa de mepolizumab durante estudos clínicos de 24 a 52 semanas de duração. A tabela abaixo apresenta as reações adversas dos dois estudos controlados com placebo em doentes a receber 100 mg de mepolizumab por via subcutânea (n=263).

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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.

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
Infeções e infestações	Infeção do trato respiratório inferior Infeção do trato urinário Faringite	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	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. 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 foram erupção cutânea, rubor e mialgia; estas manifestações foram notificadas pouco frequentemente e em <1% dos indivíduos a receber mepolizumab 100 mg por via subcutânea.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Reações no local da injeção

Em 2 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.

##### População pediátrica

Os dados de ensaios clínicos atualmente disponíveis em doentes pediátricos são demasiado limitados para caracterizar o perfil de segurança de mepolizumab nesta população (ver secção 5.1). Contudo, espera-se que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica sejam semelhantes às observadas nos adultos.

##### 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

Não existe experiência clínica com sobredosagem de mepolizumab.

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 o 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

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 foi observada no espaço de 4 semanas de tratamento.

#### Imunogenicidade

Em coerência 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 indivíduos tratados com uma dose de 100 mg por via subcutânea desenvolveram anticorpos anti-mepolizumab depois de terem recebido pelo menos uma dose de mepolizumab. Foram detetados anticorpos neutralizantes num indivíduo. 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

A eficácia de mepolizumab no tratamento de um grupo alvo de doentes com asma eosinofílica refractária 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 atual, incluindo pelo menos doses elevadas de corticosteroides inalados (ICS) mais tratamento(s) de manutenção adicional(ais) ou eram dependentes de corticosteroides sistêmicos. 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 sistêmicos 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 refractária grave, mepolizumab reduziu significativamente as exacerbações clinicamente significativas da asma (definidas como agravamento da asma requerendo o uso de corticosteroides orais/sistêmicos 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 MENSA de redução de exacerbação (MEA115588)

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 refractária 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  $\geq$ 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 refractária 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 refractária 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 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 ≤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	

### População pediátrica

Houve 25 adolescentes, 13 raparigas e 12 rapazes, 9 dos quais com idades entre 12-14 anos e 16 dos quais com idades entre 15-17 anos envolvidos no estudo MEA115588. Do total de 25 indivíduos: 9 receberam placebo, 9 receberam 75 mg de mepolizumab por via intravenosa e 7 receberam 100 mg por via subcutânea. A mesma proporção de indivíduos (3/9) a receber placebo e mepolizumab por via intravenosa notificou exacerbações clinicamente significativas; não foram notificadas exacerbações nos indivíduos a receber mepolizumab por via subcutânea.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração subcutânea em doentes com asma, mepolizumab exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional à dose ao longo de um intervalo de dose de 12,5 mg a 250 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 abdómen, coxa ou braço de indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de mepolizumab foi de 64%, 71% e 75%, respetivamente. 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<sub>1/2</sub>) 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.

#### População pediátrica

A informação disponível sobre a farmacocinética na população pediátrica é limitada (59 indivíduos com esofagite eosinofílica, 19 indivíduos com asma grave). A farmacocinética de mepolizumab por via intravenosa foi avaliada numa análise farmacocinética populacional num estudo pediátrico realizado em indivíduos 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 indivíduos adolescentes com asma eosinofílica grave incluídos nos estudos de fase 3 foi consistente com a dos adultos (ver secção 4.2).

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos (≥65 anos de idade)*

A informação disponível sobre a farmacocinética em doentes idosos (≥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.

### **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 embionário/fetal ou pós-natal (incluído 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**

2 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 bromobutil 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

Nucala não contém um conservante pelo que a reconstituição deve ser realizada sob condições assépticas.

### Instruções para reconstituição

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

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, remova 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 abdómen.

### 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  
Currabinny

Carrigaline  
County Cork  
Irlanda.

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

EU/1/15/1043/001

EU/1/15/1043/002

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

Data da primeira autorização : 02 de dezembro de 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

GlaxoSmithKline LLC  
893 River Road  
Conshohocken,  
PA 19428  
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.  
Strada Provinciale Asolana N. 90,  
Torrile, 43056,  
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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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 deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança 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 (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.

**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 exterior 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.  
Currabinny  
Co. Cork  
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 EMBALAGENS MÚLTIPLAS (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 exterior 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.  
Currabinny  
Co. Cork  
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 EMBALAGENS MÚLTIPLAS 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**

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.  
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.

**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 exterior 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.  
Currabinny  
Co. Cork  
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 pó para solução injetável Mepolizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 secundários possíveis
5. Como conservar Nucala
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

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.

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 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.

Mepolizumab, a substância ativa de Nucala, bloqueia uma proteína chamada *interleucina-5*. Ao bloquear a ação desta proteína, limita a produção de mais 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 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.

#### Exacerbações da asma

Algumas pessoas têm efeitos secundários 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 secundários 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**

Este medicamento não se destina a ser utilizado em **crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.**

#### **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**

✗ **Não pare subitamente de tomar** os seus medicamentos preventivos para a asma assim que iniciar Nucala. Estes medicamentos (especialmente os chamados *corticosteroides*) devem ser parados gradualmente, sob a supervisão direta do seu médico e dependente 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 secundários possíveis de Nucala afetem a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **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).

**A dose recomendada** para adultos é 100 mg. Vai-lhe ser dada 1 injeção a cada quatro semanas.

#### **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 de asma voltem.

Se os seus sintomas de asma 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 secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários 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 cutânea

→ **Procure imediatamente assistência médica** se pensa que pode estar a ter uma reação.

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

→ Informe o seu médico antes de lhe administrarem Nucala

##### Outros efeitos secundários incluem:

##### Efeitos secundários muito frequentes

Estes podem afetar **mais do que 1 em 10** pessoas:

- dor de cabeça

##### Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- infeção no peito – sintomas da qual podem incluir tosse e febre (temperatura alta)
- infeção do trato urinário (sangue na urina, micção dolorosa e frequente, 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
- faringite (garganta inflamada)
- congestão nasal (nariz entupido)

##### Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em 1.000** pessoas:

- Reações alérgicas graves (*anafilaxia*)

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

##### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, 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 exterior 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 embalagens múltiplas com 3 frascos para injetáveis individuais.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
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**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **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**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

### **Danmark**

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

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

### **Österreich**

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

### **España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: +385 1 6051999

### **România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

### **Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

### **Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

### **Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

### **Κύπρος**

### **Sverige**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK 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 <http://www.ema.europa.eu>.



## A informação que se segue destina-se apenas a profissionais de saúde:

### 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. Nucala não contém um conservante pelo que a reconstituição deve ser realizada sob condições assépticas.

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.

#### Instruções para reconstituição

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 drigido 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 a 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

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, remova 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 abdómen.

#### Eliminação

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