

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 refratária grave em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade (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.

Posologia

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.

Populações especiais

População pediátrica

A posologia de Nucala em crianças e adolescentes com idades entre 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).

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.

Cada frasco para injetáveis de Nucala 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

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome de marca e o número de lote do medicamento administrado deve ser registado claramente no processo do doente.

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 infectados 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 eosinofílica refratária 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

Adultos e adolescentes

Em estudos clínicos em indivíduos com asma eosinofílica refratária 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 896 adultos e 19 adolescentes com asma eosinofílica refratária grave receberam uma dose subcutânea ou uma dose intravenosa de mepolizumab durante três estudos clínicos controlados com placebo 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.

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas	Frequência
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

Num total de 37 adolescentes (com idades entre os 12-17 anos) envolvidos em quatro estudos controlados com placebo (25 tratados com mepolizumab por via intravenosa ou subcutânea) de 24 a 52 semanas de duração e num total de 36 doentes pediátricos (com idades entre os 6-11 anos) que receberam mepolizumab por via subcutânea durante 12 semanas num estudo aberto não controlado, o perfil de acontecimentos adversos foi semelhante ao observado nos adultos. Não foram identificadas reações adversas adicionais.

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

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/ μ l à semana 32 (n=182), uma redução de 84% comparativamente ao placebo.

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 12 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos de uma contagem média geométrica na linha de base à semana 12 de 386 para 42 (n=22) após 40 mg (para peso < 40 kg) e de 331 para 55 células/ μ l (n=10) após 100 mg (para peso \geq 40 kg), uma redução desde a linha de base de 89% e 83%, respetivamente.

Em adultos, adolescentes e crianças, 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 adultos e adolescentes tratados com uma dose de 100 mg por via subcutânea apresentaram anticorpos anti-mepolizumab detetáveis depois de terem recebido pelo menos uma dose de mepolizumab. 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 ≥ 40 kg), 2/35 (6%) apresentaram anticorpos anti-mepolizumab detetáveis após terem recebido pelo menos uma dose de mepolizumab. Foram detetados anticorpos neutralizantes num indivíduo adulto. 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 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 atual, incluindo pelo menos 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 beta₂-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 (FEV₁ pré-broncodilatador <80% em adultos e <90% em adolescentes). O número médio de exacerbações no ano anterior era de 3,6 e o FEV₁ 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
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	n=155
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 refratária grave definida como contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a ou igual a 150 células/ μ l no início do tratamento ou superior a ou igual a ≥ 300 células/ μ 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
Objetivo primário		
Frequência de exacerbações clinicamente significativas		
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	
Objetivos secundários		
Frequência de exacerbações que requereram hospitalizações/visitas às urgências hospitalares		
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	
Frequência de exacerbações que requereram hospitalização		
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	
FEV₁ (ml) pré-broncodilatador à semana 32		
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	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à semana 32		
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
MEA112997+MEA115588		
<150 células/μl		
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)	---
150 a <300 células/μl		
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)	---
300 a <500 células/μl		
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)	---
≥500 células/μl		
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 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
Objetivo primário		
Redução percentual em OCS desde a linha de base (semanas 20-24)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
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	
Objetivos Secundários (semanas 20-24)		
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

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).

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 (CI) 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.

População pediátrica

A informação disponível sobre a farmacocinética na população pediátrica é limitada (59 indivíduos com esofagite eosinofílica, 55 indivíduos com asma eosinofílica refratária 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 refratária grave 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 indivíduos 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 ≥ 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.

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 infeções 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 infeções 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 (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 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 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 detecção 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.

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
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

14 de setembro de 2018

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