

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nucala®**  
mepolizumabe

### APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável.

**Nucala®** é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg de mepolizumabe (100 mg/mL após a reconstituição).

### USO SUBCUTÂNEO.

### USO ADULTO.

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

mepolizumabe.....100 mg (100 mg/mL após a reconstituição)

excipientes\*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

\*Excipientes: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, polissorbato 80 e ácido clorídrico.

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Nucala®** (mepolizumabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudos clínicos

A eficácia de mepolizumabe no tratamento de um grupo-alvo de indivíduos com asma eosinofílica grave foi avaliada em 3 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e em grupos paralelos, com duração de 24 a 52 semanas em pacientes a partir de 12 anos de idade. Esses estudos foram delineados para avaliar a eficácia da administração de mepolizumabe 1 vez a cada 4 semanas, por injeção subcutânea ou intravenosa, em pacientes com asma eosinofílica grave não controlada com os tratamentos padrão [p. ex. corticosteroides inalatórios (CI), corticosteroides orais (CO), combinação de CI com agonistas beta-2 adrenérgicos de ação prolongada (LABA), modificadores de leucotrienos, agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação (SABA)].

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas. Um total de 28 adolescentes entre 12 a 17 anos com asma foram inscritos nos estudos de fase 3. Desses, 25 foram inscritos num estudo de exacerbação de 32 semanas (Estudo 2) e tinham uma idade média de 14,8 anos. Os indivíduos tinham um histórico de 2 ou mais exacerbações no ano anterior apesar do uso regular de altas doses de corticosteroides inalatórios mais controlador(es) adicional(ais) com ou sem corticosteroides orais e tinham eosinófilos sanguíneos superior ou igual a 150 células/ $\mu$ L na triagem ou maior ou igual a 300 células/ $\mu$ L dentro de 12 meses anteriores a inscrição. Indivíduos tiveram uma redução da taxa de exacerbação que tendiam a favor do mepolizumabe. Dos 19 adolescentes que receberam mepolizumabe, 9 receberam **Nucala®** e o clearance médio aparente nesses indivíduos era 35% menor que nos adultos. O perfil de eventos adversos em adolescentes foi geralmente similar ao da população global no estudo de fase 3.

#### Estudos controlados com placebo

No MEA112997, um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos, multicêntrico, com 52 semanas de duração e 616 pacientes, os resultados demonstraram que mepolizumabe (nas doses de 75mg, 250mg e 750mg) reduziu significativamente as exacerbações de asma quando administrado por via intravenosa, em comparação ao placebo. Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa quanto ao efeito das 3 doses estudadas. Por meio das contagens de eosinófilos sanguíneos  $\geq 150$  células/ $\mu$ L na triagem, ou de eosinófilos sanguíneos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L nos 12 meses anteriores, antecipou-se quais seriam os indivíduos que mais se beneficiariam do tratamento com mepolizumabe. Os resultados desse estudo foram usados para determinar a seleção de doses para os estudos com administração subcutânea de mepolizumabe. O mepolizumabe não é indicado para uso por via intravenosa e somente deve ser administrado por via subcutânea.

#### Endpoints Primários MEA112997

Avaliação da relação dose-resposta baseada na eficácia e segurança das três dosagens de mepolizumabe (75 mg, 250 mg, e 750 mg) durante o período de tratamento de 52 semanas em pacientes adultos e adolescentes com asma refratária grave não controlada.

**Tabela 1: Frequência de Exacerbações Clínicas Significantes na Semana 52 na população passível de tratamento**

	Mepolizumabe IV			Placebo n= 155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
Taxa de Exacerbação /ano	1.24	1.46	1.15	2.40
Redução percentual	48%	39%	52%	
Razão da taxa (95% IC)	0.52 (0.39, 0.69)	0.61(0.46, 0.81)	0.48 (0.36, 0.64)	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	-

#### Endpoints secundários MEA112997

Avaliação do efeito de farmacodinâmica de mepolizumabe no número de eosinófilos no sangue, níveis séricos de IL-5 e o número de eosinófilos na expectoração induzida.

A proporção de eosinófilos sanguíneos na linha de base era consistentemente menor em todos os grupos de mepolizumabe comparado ao grupo placebo [ $p < 0,001$  para todas as doses e em todos os pontos de tempo medidos (a cada 4 semanas, da semana 4 à semana 52)] (Fonte de dados nas Tabelas 6.67 e 6.68).

Esses dados sugerem que houve efeito dose-dependente; houve diferença maior entre placebo com o aumento da dose de mepolizumabe (Fonte de dados - Tabela 6.68). Na semana 52 as proporções dos grupos de mepolizumabe para placebo (ajustado para covariáveis) da razão de eosinófilos sanguíneos para a linha de base para mepolizumabe a 75 mg, 250 mg e 750 mg foram 0,22 (95% IC: 0,18 a 0,27); 0,14 (95% IC: 0,12 a 0,18); e 0,12 (95% IC: 0,09 a 0,14), respectivamente. Uma análise da razão comparada da linha de base dos eosinófilos no sangue na semana 56 (8 semanas após a última dose de mepolizumabe) não demonstra o retorno de eosinófilos além da linha de base em qualquer um dos grupos de tratamento por mepolizumabe.

O resumo dos dados sobre as concentrações séricas totais de IL-5 (IL-5 e complexo mepolizumabe/IL-5) é apresentado na Tabela de Fonte de Dados 6.75 (em testes de laboratórios: Interleucina 5 pg/mL), com análise estatística do total de IL-5 apresentada na Tabela de Fonte de Dados 6.76. Houve aumento dos níveis médios de IL-5 sérica total comparado ao placebo para todas as doses de mepolizumabe e em todos os pontos de tempo medidos (semana 16 e 48; Fonte de Dados – Tabela 6.76)

Os indivíduos do subgrupo que passou por análise do escarro (N=94) exibiram uma redução consistente similar em todos os grupos de mepolizumabe em comparação ao placebo, quando foi avaliada a proporção de eosinófilos em relação a linha de base.

Devido ao menor número de pacientes neste subgrupo, o poder de detectar a alteração entre cada grupo de tratamento de mepolizumabe e placebo foi reduzido. Houve um efeito dose-dependente, pois as diferenças entre o grupo placebo e os grupos de mepolizumabe aumentaram a medida que a dose de mepolizumabe aumentava. Na semana 52, quando comparada a linha de base, as razões entre o número de eosinófilos no escarro dos pacientes em uso de mepolizumabe 75 mg, 250 mg e 750 mg e placebo (ajustada para covariáveis) era respectivamente de 0,68 (IC 95%: 0,13 a 3,52); 0,35 (95% CI: 0,08 a 1,52); e 0,12 (IC 95%: 0,02 a 0,56), respectivamente (Tabela da Fonte de Dados 6.70).

#### Redução das exacerbações (MEA115588)

O MEA115588 foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos e multicêntricos que avaliou a eficácia e a segurança de mepolizumabe como terapia adjuvante em 576 pacientes com asma eosinofílica grave. Este estudo analisou a frequência das exacerbações de asma clinicamente significativas, considerando-se os seguintes aspectos: piora da asma que requer uso de corticosteroides orais ou sistêmicos e/ou hospitalização e/ou consulta no setor de emergência.

Os pacientes tinham 12 anos de idade ou mais, história de duas ou mais exacerbações de asma nos 12 meses anteriores e asma não controlada com os tratamentos medicamentosos atuais [isto é, altas doses de corticosteroides inalatórios (CI), combinados com pelo menos outro agente de controle, como os agonistas beta-2 adrenérgicos de ação prolongada (LABA) ou osmodificadores de leucotrienos]. Permitiu-se que os pacientes estivessem em corticoterapia oral e continuassem a receber a sua medicação existente para asma durante o estudo. A asma eosinofílica grave foi definida como contagem de eosinófilos do sangue periférico  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  dentro de 6 semanas após a randomização (primeira dose), ou contagem de eosinófilos sanguíneos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$  dentro dos 12 meses anteriores à randomização.

Os pacientes receberam 100 mg de mepolizumabe por via subcutânea (SC), ou 75 mg por via intravenosa (IV), ou placebo, 1 vez a cada 4 semanas, ao longo de 32 semanas.

O *endpoint* primário, isto é, a redução da frequência de exacerbações de asma clinicamente significativas, foi estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ). A Tabela 1 mostra os resultados do *endpoint* primário e dos *endpoints* secundários do MEA115588.

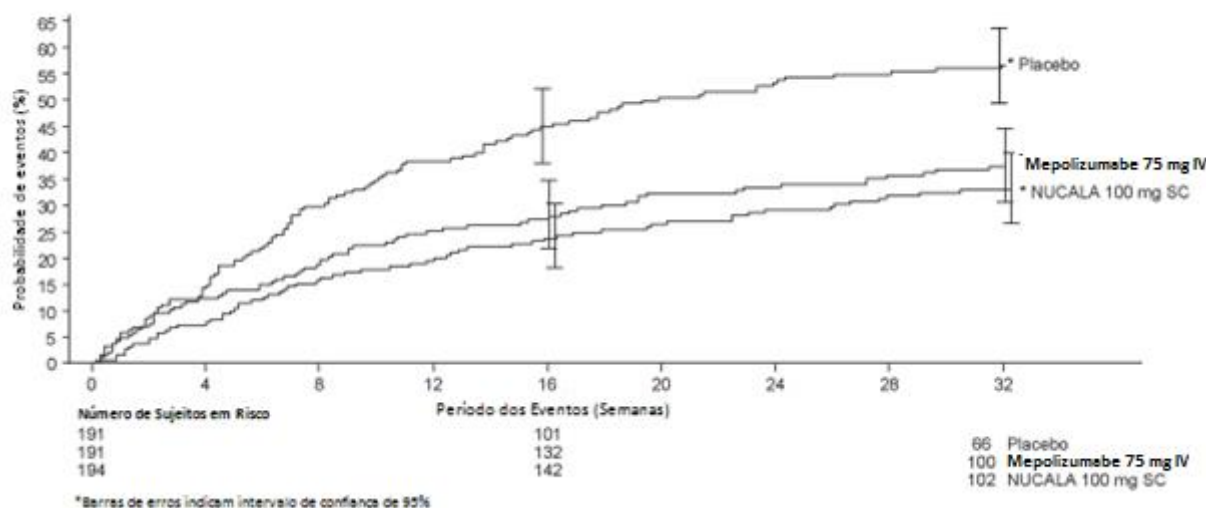
**Tabela 1. Resultados de endpoints primário e secundários na Semana 32 na população com intenção de tratar (MEA115588)**

	mepolizumabe (100 mg SC) N=194	Placebo N=191
<b>Endpoint primário</b>		
<b>Frequência de exacerbações clinicamente significativas</b>		
Taxa de exacerbações por ano	0,83	1,74
Percentual de redução	53%	–
Razão de taxas (IC de 95%)	0,47 (0,35;0,64)	–
Valor-p	<0,001	
<b>Endpoints secundários</b>		
<b>Frequência de exacerbações que requerem hospitalização/consulta no setor de emergência</b>		
Taxa de exacerbações por ano	0,08	0,20
Percentual de redução	61%	–
Razão de taxas (IC de 95%)	0,39 (0,18;0,83)	–
Valor-p	0,015	
<b>Frequência de exacerbações que requerem hospitalização</b>		
Taxa de exacerbações por ano	0,03	0,10
Percentual de redução	69%	–
Razão de taxas (IC de 95%)	0,31 (0,11;0,91)	–
Valor-p	0,034	

VEF <sub>1</sub> pré-broncodilatador (mL) na Semana 32		
Alteração média com relação ao índice basal (EP)	183 (31,1)	86 (31,4)
Diferença (mepolizumabe vs placebo)	98	
IC de 95%	11;184	
Valor-p	0,028	
Questionário do Hospital St George para Doença Respiratória (SGRQ) na Semana 32		
Alteração média com relação ao escore basal (EP)	-16,0 (1,13)	-9,0 (1,16)
Diferença (mepolizumabe vs placebo)	-7,0	
IC de 95%	-10,2; -3,8	
Valor-p	<0,001	

O tempo até a primeira exacerbação foi mais longo para os grupos que receberam Nucala® e mepolizumabe 75 mg IV em comparação ao grupo placebo no Estudo 2 (Figura 1).

Figura 1. Curva de Incidência Cumulativa de Kaplan-Meier de Tempo Até a Primeira Exacerbação (Estudo 2)



Os dados do Estudo 1 foram explorados para determinar um critério que pudesse identificar indivíduos que poderiam se beneficiar do tratamento com Nucala®. A análise exploratória sugeriu que a contagem de eosinófilos sanguíneos acima de 150 células/μL era um potencial indicador do benefício ao tratamento.

A análise exploratória dos dados do Estudo 2 também sugeriu que a contagem de eosinófilos sanguíneos (obtidos dentro de 6 semanas após o início da dosagem) de 150 células/μL na linha de base era um potencial indicador da eficácia e mostraram uma tendência de maior benefício de exacerbação com o aumento da contagem de eosinófilos no sangue. No Estudo 2, os indivíduos inscritos apenas com base na contagem histórica de eosinófilos no sangue de 300 células/μL ou mais nos últimos 12 meses, mas que tiveram uma contagem basal sanguínea de eosinófilos menor que 150 células/μL, praticamente tiveram nenhum benefício de exacerbação após o tratamento com Nucala® comparado com placebo.

Uma análise exploratória foi conduzida no subgrupo de 29 indivíduos no Estudo 3 que tiveram uma contagem média de eosinófilos sanguíneos na linha de base inferior a 150 células/μL. Cinco (29%) indivíduos no grupo recebendo Nucala® contra 0 (0%) no grupo placebo tiveram redução de 90% a 100% em suas doses. Quatro (24%) indivíduos no grupo recebendo Nucala® contra 8 (67%) no grupo placebo foram classificados como não tendo melhora para dose oral de corticosteroide.

#### Redução do uso de corticosteroides orais (MEA115575)

O MEA115575 avaliou o efeito de 100 mg de mepolizumabe SC sobre a redução do uso de corticosteroides orais (CO) de manutenção, com a doença sob controle, em indivíduos com asma eosinofílica grave dependentes de corticosteroides sistêmicos. Os pacientes apresentavam contagem de eosinófilos no sangue periférico  $\geq 300$  células/μL nos 12 meses anteriores à triagem ou  $\geq 150$  células/μL ao entrar no estudo. Os pacientes receberam mepolizumabe ou placebo 1 vez a cada 4 semanas ao longo do período de tratamento. Na fase de redução do uso de CO, reduziu-se a dose desse fármaco a cada 4 semanas (Semanas 4-20), desde que a asma se mantivesse sob controle. Durante o estudo, os pacientes continuaram com o tratamento de asma que usavam ao entrar no estudo [isto é, altas doses de corticosteroides inalatórios (CI), combinados com pelo menos outro agente de controle, como os agonistas beta-2 adrenérgicos de ação prolongada (LABA) ou os modificadores de leucotrienos].

Esse estudo incluiu um total de 135 pacientes, com idade média de 50 anos: 55% eram do sexo feminino, 48% estavam em tratamento com corticoides orais havia pelo menos 5 anos e recebiam na triagem o equivalente a uma dose média de prednisona de 13 mg por dia no início do estudo.

O endpoint primário foi a redução da dose diária de CO (semanas 20-24), com manutenção do controle da asma, em comparação a pacientes tratados com placebo (ver Tabela 2).

**Tabela 2. Resultados de endpoints primário e secundários na população com intenção de tratar (MEA115575)**

	mepolizumabe (100 mg SC) N= 69	Placebo N= 66
<b>Endpoint primário</b>		
<b>Percentual de redução de uso de CO nas Semanas 20 a 24 com relação ao início do estudo (%)</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%)
Não redução de uso de CO/falta de controle da asma/interrupção do tratamento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (IC de 95%)	2,39 (1,25;4,56)	
Valor-p	0,008	
<b>Endpoints secundários</b>		
<b>Redução da dose diária de CO (%)</b>		
Pelo menos 50% de redução	37 (54%)	22 (33%)
Odds ratio (IC de 95%)	2,26 (1,10; 4,65)	
Valor-p	0,027	
<b>Redução da dose diária de CO (%)</b>		
Para ≤5 mg/dia	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC de 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
Valor-p	0,025	
<b>Redução da dose diária de CO</b>		
Para 0 mg/dia	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (IC de 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
Valor-p	0,414	
<b>Redução média da porcentagem de dose diária de CO</b>		
Redução média da % com relação ao índice basal (IC de 95%)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Diferença média (IC de 95%)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
Valor-p	0,007	

Além disso, mediu-se a qualidade de vida relacionada à saúde usando-se o SGRQ. Na Semana 24 houve melhora estatisticamente significativa do escore médio do SGRQ com mepolizumabe em comparação ao placebo: -5,8 (IC de 95%: -10,6; -1,0; p=0,019). Na Semana 24 a proporção de indivíduos que apresentaram uma redução clinicamente significativa do escore SGRQ (definida como redução de pelo menos 4 unidades em relação ao basal) foi maior com mepolizumabe (58%; 40/69) em comparação ao placebo (41%; 27/66).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

#### Classificação ATC

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, outros medicamentos sistêmicos para doenças obstrutivas das vias respiratórias.

R03DX09

#### Mecanismo de ação

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como alvo a interleucina 5 humana (IL-5) com alta afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. O mepolizumabe inibe a bioatividade da IL-5 com potência nanomolar ao bloquear a ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo receptor dessa citocina expressa na superfície celular do eosinófilo, de maneira a inibir a sinalização da IL-5 e reduzir a produção e a sobrevivência dos eosinófilos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos a redução dos eosinófilos sanguíneos após o tratamento com mepolizumabe foi consistentemente observada. A magnitude e a duração dessa redução foram dose-dependente. Após uma dose de 100 mg por administração subcutânea a cada 4 semanas durante 32 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos a uma contagem média geométrica de 40 células/ $\mu$ L. Isso corresponde a uma redução média geométrica de 84% comparada ao placebo. Tal magnitude de redução foi observada dentro de 4 semanas de tratamento.

#### Imunogenicidade

De maneira consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas dos tratamentos com proteínas e peptídeos, os pacientes podem desenvolver anticorpos contra o mepolizumabe após o tratamento. No geral, 15/260 indivíduos (6%) tratados com 100 mg por via subcutânea desenvolveram anticorpos antimepolizumabe após receber pelo menos uma dose desse fármaco. Anticorpos neutralizantes foram detectados em um indivíduo em tratamento com mepolizumabe. Os anticorpos antimepolizumabe não impactaram de modo perceptível a farmacocinética e farmacodinâmica do tratamento com mepolizumabe na maioria dos pacientes, e não houve evidência de correlação entre títulos de anticorpos e mudanças no nível de eosinófilos.

#### Farmacocinética

Após a administração subcutânea a indivíduos com asma moderada ou grave, o mepolizumabe exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional à dose na faixa de 12,5 a 250 mg.

#### Absorção

Após administração subcutânea a indivíduos saudáveis ou pacientes com asma, o mepolizumabe foi absorvido lentamente com um tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) de 4 a 8 dias.

Com a administração única por via subcutânea no abdome, coxa ou braço de indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de mepolizumabe foi de 64%, 71% e 75%, respectivamente. Em pacientes com asma, a biodisponibilidade absoluta de mepolizumabe administrado por via subcutânea no braço variou de 74% - 80%. Após a administração subcutânea repetida a cada 4 semanas, a acumulação é quase duplicada em estado de equilíbrio.

#### Distribuição

Após uma única administração de mepolizumabe por via intravenosa a pacientes com asma, o volume médio de distribuição é de 55 a 85 mL/kg.

#### Metabolismo

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado e degradado por enzimas proteolíticas que são amplamente distribuídas no corpo e não restritas ao tecido hepático.

#### Eliminação

Após uma única administração por via intravenosa a pacientes com asma, a média do *clearance* sistêmico variou de 1,9 a 3,3 mL/dia/kg, com média de meia-vida terminal de aproximadamente 20 dias. Após a administração de mepolizumabe por via subcutânea, a média de meia-vida terminal ( $t_{1/2}$ ) variou entre 16 e 22 dias. Na análise farmacocinética da população, a taxa estimada do *clearance* sistêmico de mepolizumabe foi de 3,1 mL/dia/kg.

#### Populações especiais

Analisou-se a farmacocinética de mepolizumabe na população para avaliar os efeitos das características demográficas. A análise desses dados limitados sugere que não são necessários ajustes relacionados a raça ou sexo.

#### Pacientes idosos (65 anos ou mais)

Não se conduziram estudos formais com pacientes idosos. Entretanto, na análise farmacocinética da população não houve indicações de efeito de idade (na faixa de 12-82 anos) sobre a farmacocinética de mepolizumabe.

#### Insuficiência renal

Não se conduziram estudos formais para investigar o efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética de mepolizumabe. Com base na análise farmacocinética da população, não são necessários ajustes de dose para pacientes com valores do *clearance* de creatinina entre 50-80 mL/min. Há poucos dados disponíveis a respeito de pacientes com valores do *clearance* da creatinina inferiores a 50 mL/min.

#### Insuficiência hepática

Não se conduziram estudos formais para investigar o efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de mepolizumabe. Considerando-se que o mepolizumabe é degradado por enzimas proteolíticas com alta taxa de distribuição não restrita ao tecido hepático, é provável que as alterações da função hepática não tenham nenhum efeito sobre a eliminação desse fármaco.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Nucala® é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao mepolizumabe ou a qualquer excipiente da fórmula.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nucala® não deve ser usado para tratar exacerbações agudas de asma.

Podem ocorrer exacerbações ou eventos adversos relacionados à asma durante o tratamento com Nucala®. Os pacientes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso a asma permaneça descontrolada ou piore após o início do tratamento com mepolizumabe.

Não se recomenda a descontinuação abrupta do uso de corticosteroides após o início da terapia com Nucala®. As reduções das doses de corticosteroides, se necessárias, devem ser graduais e realizadas sob supervisão médica.

#### Reações de hipersensibilidade associadas à administração

Ocorreram reações sistêmicas agudas e tardias, inclusive de hipersensibilidade (p. ex. anafilaxia, urticária, angioedema, erupção cutânea, broncoespasmo, hipotensão), após a administração de Nucala®. Essas reações geralmente ocorreram horas após a administração, mas em alguns casos tiveram início tardio (isto é, após dias). Em caso de ocorrência de reações de hipersensibilidade Nucala® deve ser descontinuado.

#### Infecções parasitárias

Eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções helmínticas. Pacientes com infecções por helmintos pré-existentes foram excluídos da participação no programa clínico. Pacientes com infecções por helmintos pré-existentes devem ser tratados para a infecção antes da terapia com

**Nucala®.** Caso os pacientes se infectem durante o tratamento com **Nucala®** e não respondam ao tratamento anti-helmíntico, deve-se considerar a interrupção temporária do uso de **Nucala®**.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram realizados estudos para investigar o efeito de **Nucala®** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Com base na farmacologia ou no perfil de reações adversas de **Nucala®**, não se espera um efeito prejudicial sobre essas atividades.

**Gravidez e lactação**

**Fertilidade**

Não há dados sobre fertilidade em seres humanos. Nos estudos com animais não se observaram efeitos adversos do tratamento com anti-IL-5 sobre a fertilidade.

**Gravidez**

Não se conhecem os efeitos de **Nucala®** na gravidez humana. Nos estudos com animais, não se observaram efeitos decorrentes do tratamento sobre o desenvolvimento embrionário nem pós-parto.

Deve-se utilizar mepolizumabe durante a gravidez somente se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

**Lactação**

Não existem dados relativos à excreção de mepolizumabe no leite materno. Entretanto, houve excreção de **Nucala®** no leite de macacas cynomolgus em concentrações menores que 0,5% das detectadas no plasma.

A decisão de interromper a lactação ou descontinuar o uso de **Nucala®** deve levar em consideração a importância da amamentação para o lactente e da medicação para a mãe.

**Carcinogênese/mutagênese**

Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico de mepolizumabe. O potencial mutagênico de mepolizumabe não foi avaliado. O papel da IL-5 e dos eosinófilos na vigilância tumoral é pouco caracterizado. Entretanto, não há evidências de defeitos na vigilância de tumores em camundongos deficientes em IL-5 ou eosinófilos.

**Toxicologia reprodutiva**

**Fertilidade**

Não foram observados danos à fertilidade em um estudo de fertilidade e toxicidade reprodutiva geral conduzido em camundongos com um anticorpo análogo que inibe a IL-5 em camundongos. Esse estudo não incluiu a avaliação funcional de ninhada ou geração F1.

**Gravidez**

Em macacos, o mepolizumabe não teve efeito sobre a gravidez nem sobre o desenvolvimento embrionário/fetal e pós-parto (incluindo a função imunológica) dos filhotes. Não foram realizados exames para investigar malformações internas ou esqueléticas. Os dados de macacos cynomolgus demonstraram que o mepolizumabe atravessa a placenta. As concentrações de mepolizumabe foram aproximadamente 2,4 vezes mais altas nos neonatos que nas mães por diversos meses no período pós-parto e não afetaram o sistema imunológico dos neonatos.

**Dados de segurança pré-clínicos**

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica ou de toxicidade de doses repetidas em macacos. A administração por via intravenosa ou subcutânea em macacos foi associada a reduções das contagens de eosinófilos periféricos e pulmonar, sem achados toxicológicos.

Os eosinófilos foram associados a respostas do sistema imunológico a algumas infecções parasitárias. Os estudos conduzidos em camundongos tratados com anticorpos anti-IL-5 ou com deficiência genética de IL-5 ou eosinófilos não mostraram falta de capacidade de remover infecções parasitárias.

**Categoria B de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos formais sobre interações com **Nucala®**.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Cuidados de armazenamento**

**Frasco-ampola fechado**

Armazenar entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

Proteger da luz. Armazenar na embalagem original até o uso.

**Solução reconstituída**

**Após a reconstituição com água para injeção, o produto permanecerá estável por até 8 horas se armazenado no frasco ampola, a temperaturas abaixo de 30°C.**

Não congele.

Durante a administração, não é necessário proteger da luz.

**Nucala®** é apresentado como pó liofilizado estéril, em frasco-ampola de vidro tipo I de 10 mL com rolha de borracha de bromobutilo (sem látex), selo de alumínio cinza e uma tampa de levantar (*flip-cap*) de plástico. O medicamento é fornecido em frasco-ampola para uso único e sem conservantes.

O prazo de validade é de 36 meses a contar da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em até 8 horas se armazenado no frasco ampola, a temperaturas abaixo de 30°C.

#### Aspectos físicos/características organolépticas

Nucala® se apresenta como um pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

#### Adultos

A dose recomendada é de 100 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas.

#### Populações especiais

##### Idosos (65 anos ou mais)

Não há recomendação de ajuste de dose em pacientes de 65 anos ou mais (ver seção Características Farmacológicas).

##### Insuficiência renal

Não é provável que haja necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal (ver seção Características Farmacológicas).

##### Insuficiência hepática

Não é provável que haja necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática (ver seção Características Farmacológicas).

#### Incompatibilidades

Não misture a solução reconstituída para injeção com outros medicamentos.

#### Modo de usar

Nucala® deve ser administrado por um profissional de saúde.

Após reconstituição, Nucala® deve ser administrado somente por injeção subcutânea – por exemplo, na parte superior do braço, na coxa ou no abdome.

Nucala® é fornecido como um pó liofilizado, em frasco-ampola para uso único somente para injeção subcutânea, e deve ser reconstituído por um profissional de saúde usando-se as seguintes técnicas assépticas:

#### Instruções de reconstituição

1. Reconstitua o mepolizumabe em pó no frasco-ampola com 1,2 mL de água para injeção estéril, preferencialmente com seringa de 2 a 3 mL e agulha de 21 gauge. A solução reconstituída contém uma concentração de 100 mg/mL de mepolizumabe.

2. O jato de água para injeção estéril deve ser direcionado verticalmente para o centro da massa liofilizada. Permita que o frasco-ampola descance em temperatura ambiente durante a reconstituição, girando-o gentilmente com movimentos circulares por 10 segundos, em intervalos de 15 segundos, até que o pó esteja dissolvido.

Observação: não agite a solução reconstituída durante o procedimento, porque isso pode causar precipitação ou fazer com que o produto crie espuma. Geralmente, a reconstituição é concluída em 5 minutos depois da adição da água estéril, mas o processo pode ser mais demorado.

3. Em caso de uso de um dispositivo mecânico (*swirler*) para reconstituição, o processo pode ser realizado girando-se o frasco-ampola a 450 rpm por não mais que 10 minutos. Como alternativa, também é possível girar o frasco-ampola a 1.000 rpm por não mais que 5 minutos.

4. Antes de usar inspecione visualmente a solução reconstituída para checar a presença de material particulado e a limpidez. A solução deve ser de transparente a opalescente, de incolor a amarelo pálido ou marrom pálido e estar livre de partículas visíveis. Pode, entretanto, ocorrer a presença de pequenas bolhas de ar, o que é aceitável. Se forem observados materiais particulados na solução ou ela parecer turva ou leitosa, não deve ser usada.

5. Se não utilizada imediatamente após o preparo, a solução reconstituída de mepolizumabe:

- Deve ser armazenada no frasco ampola a uma temperatura abaixo de 30°C;
- Deve ser descartada se não for utilizada no prazo de 8 horas após a reconstituição;
- Não deve ser misturada com outros medicamentos;
- Não deve ser congelada.

#### Administração

1. Para administração subcutânea, deve-se preferencialmente utilizar uma seringa de polipropileno de 1 mL, com agulha de 21 gauge a 27 gauge x 0,5 polegada (13 mm).

2. Logo antes da administração, remova 1 mL de mepolizumabe reconstituído. **Não** agite a solução reconstituída durante o procedimento, porque isso pode causar precipitação ou fazer com que o produto crie espuma.

3. Administre a injeção de 1 mL (equivalente a 100 mg de mepolizumabe) por via subcutânea na parte superior do braço, coxa ou abdome.

#### Descarte

Todo medicamento não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

#### Dados de ensaios clínicos

A segurança do mepolizumabe foi estudada em um programa de desenvolvimento clínico sobre a asma eosinofílica grave que incluiu 3 estudos randomizados, controlados com placebo e multicêntricos (n=1.327). Os indivíduos receberam mepolizumabe, por via subcutânea (SC) ou intravenosa (IV), ou placebo, no decorrer de ensaios clínicos com 24 a 52 semanas de duração. As reações adversas abaixo estão associadas à administração SC de 100 mg de Nucala® (n=263).

**Reações muito comuns (>1/10):** cefaleia.

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** faringite, infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário, congestão nasal, dor abdominal superior, eczema, dorralgia, pirexia, reações no local da injeção\*, reações alérgicas sistêmicas (hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, prurido, cefaleia e mialgia)\*\*, reações sistêmicas não alérgicas (erupção cutânea, rubor e mialgia)\*\*.

\* Os sintomas mais comuns associados com injeção subcutânea incluem: dor, eritema, inchaço, prurido e sensação de queimação.\*\*Nos estudos descritos acima, a porcentagem de indivíduos que experimentaram reações sistêmicas (alérgicas e não alérgicas) foi de 5% no grupo placebo e 3% no grupo que recebeu Nucala®. As reações alérgicas/hipersensibilidade sistêmica foram relatadas por 2% dos indivíduos no grupo placebo e 1% dos indivíduos no grupo que recebeu Nucala®. As manifestações mais comumente notificadas de reações sistêmicas alérgicas/hipersensibilidade notificadas no grupo que recebeu Nucala® incluíram erupção cutânea, prurido, cefaleia e mialgia. As reações sistêmicas não alérgicas foram relatadas por 2% dos indivíduos no grupo que recebeu Nucala® e 3% dos indivíduos no grupo placebo. As manifestações mais comumente notificadas de reações sistêmicas não alérgicas notificadas no grupo que recebeu Nucala® incluíram erupção cutânea, rubor e mialgia. A maioria das reações sistêmicas em indivíduos que receberam Nucala® (5/7) foram experimentadas no dia da dosagem.

#### Dados pós-comercialização

**Reações raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):** reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [portal.anvisa.gov.br/notivisa](http://portal.anvisa.gov.br/notivisa), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### 10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica sobre superdosagem de Nucala®.

Em um ensaio clínico, administraram-se doses únicas de até 1.500 mg de mepolizumabe por via intravenosa a pacientes com doença eosinofílica sem evidência de toxicidade relacionada à dose.

#### Tratamento

Não há um tratamento específico para a superdose de Nucala®.

Em caso de superdose, o paciente deve ser tratado com cuidados de suporte e monitoramento adequado, caso necessário.

Tratamentos adicionais devem ser realizados de acordo com o que for indicado clinicamente ou recomendado pelo centro nacional de intoxicações local, se disponível.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

### III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.0335

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18.875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana n° 90 (Loc. San Polo)

43056 Torrile (PR) – Parma – Itália

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA







---

Nucala\_po\_lio\_inj\_GDS06\_L1035

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nucala®**

mepolizumabe

### APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável.

**Nucala®** é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg de mepolizumabe (100 mg/mL após a reconstituição).

### USO SUBCUTÂNEO.

### USO ADULTO.

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

mepolizumabe.....100 mg (100 mg/mL após a reconstituição).

excipientes\*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

\*Excipientes: sacarose, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, polissorbato 80 e ácido clorídrico.

## II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

**Nucala®** (mepolizumabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção de asma eosinofílica grave em pacientes adultos.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

**Nucala®** contém a substância ativa mepolizumabe, um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína designada para reconhecer uma substância alvo específica no corpo. É utilizado no tratamento da asma grave em adultos.

Algumas pessoas com asma grave tem muitos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos) no sangue e nos pulmões. Esta condição é chamada asma eosinofílica - o tipo de asma que **Nucala®** pode tratar.

O mepolizumabe, a substância ativa do **Nucala®** reduz o número de eosinófilos no sangue e os pulmões.

Se a sua asma não está bem controlada pelo seu tratamento existente, **Nucala®** pode reduzir o número de ataques de asma.

Se você estiver tomando medicamentos chamados corticosteroides orais, **Nucala®** também pode ajudar a reduzir a dose diária que você precisa para controlar a sua asma.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Nucala®** não deve ser utilizado caso você apresente hipersensibilidade ao mepolizumabe ou a qualquer dos excipiente da fórmula.

Verifique com seu médico se isto é aplicável a você.

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Nucala®** não deve ser usado para tratar exacerbações (crise) agudas de asma.

**Nucala®** deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

#### Piora da asma

Algumas pessoas podem apresentar efeitos colaterais relacionados à asma ou a asma pode piorar durante o tratamento com **Nucala®**.

Informe ao seu médico caso a sua asma permaneça descontrolada ou piore após o início do tratamento com **Nucala®**.

#### Alergias e reações no local da injeção

Medicamentos deste tipo (anticorpos monoclonais) podem causar reações alérgicas graves quando injetados no corpo. Informe ao seu médico antes da administração de **Nucala®**, caso você tenha tido reação similar à qualquer injeção ou medicamento.

#### Infecções parasitárias

**Nucala®** pode enfraquecer a sua resistência às infecções causadas por parasitas. Se você tem uma infecção parasitária, ela deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com **Nucala®**.

Se você vive em uma região onde estas infecções são comuns ou se você estiver viajando para essa região verifique com seu médico se isto se aplica a você.

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

Avise ao seu médico caso esteja tomando outros medicamentos, tenha tomado recentemente ou poderá começar a tomar outra medicação.

Outros medicamentos para asma

Não pare abruptamente o uso de medicamentos para asma após o início da terapia com **Nucala®**. Estes medicamentos (especialmente aqueles chamados corticoesteroides) devem ser diminuídos gradualmente sob supervisão médica e dependendo da sua resposta ao **Nucala®**.

**Informe seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

#### **Fertilidade**

Não há dados sobre o efeito do medicamento sobre a fertilidade em seres humanos.

#### **Gravidez e lactação**

Se estiver grávida, acredite estar grávida ou esteja planejando ter um bebê, busque orientação médica antes de usar este medicamento.

Deve-se utilizar o mepolizumabe durante a gravidez somente se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Não se sabe se os ingredientes de **Nucala®** podem passar para o leite materno. Se estiver amamentando, você deve verificar com o seu médico antes de utilizar **Nucala®**.

A decisão de interromper a lactação ou descontinuar o uso de **Nucala®** deve levar em consideração a importância da amamentação para o lactente e da medicação para a mãe.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Os possíveis efeitos adversos do **Nucala®** provavelmente não afetarão sua habilidade de dirigir ou operar máquinas.

**Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.**

### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Cuidados de armazenamento**

##### **Frasco-ampola fechado**

Armazenar entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

Proteger da luz. Armazenar na embalagem original até o uso.

##### **Solução reconstituída**

Após a reconstituição com água para injeção, o produto permanecerá estável por até 8 horas se armazenado no frasco ampola, a temperaturas abaixo de 30°C.

Não congele.

Durante a administração, não é necessário proteger da luz.

O medicamento é fornecido em frasco-ampola para uso único e sem conservantes.

O prazo de validade é de 36 meses a contar da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Depois de aberto ou preparado, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.**

**Aspectos físicos/características organolépticas**

**Nucala®** se apresenta como um pó branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Posologia**

**Adultos**

A dose recomendada é de 100 mg de **Nucala®** administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas.

**Populações especiais**

**Idosos (65 anos ou mais)**

Não há recomendação de ajuste de dose em pacientes de 65 anos ou mais.

**Insuficiência renal**

Não é provável que haja necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal.

**Insuficiência hepática**

Não é provável que haja necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática.

**Incompatibilidades**

Não misture a solução reconstituída para injeção com outros medicamentos.

**Modo de usar**

**Nucala® deve ser administrado por um profissional de saúde.**

Após reconstituição, **Nucala®** deve ser administrado somente por injeção subcutânea – por exemplo no braço, na coxa ou no abdome.

**Nucala®** é fornecido como pó liofilizado, em frasco-ampola para uso único somente para injeção subcutânea, e deve ser reconstituído por um profissional de saúde usando as seguintes técnicas assépticas:

**Informações para o Profissional de Saúde**

**Instruções de reconstituição**

1. Reconstitua o mepolizumabe em pó no frasco-ampola com 1,2 mL de água para injeção estéril, preferencialmente com seringa de 2 a 3 mL e agulha de 21 gauge. A solução reconstituída contém uma concentração de 100 mg/mL de mepolizumabe.

2. O jato de água para injeção estéril deve ser direcionado verticalmente para o centro da massa liofilizada. Permita que o frasco-ampola descansa em temperatura ambiente durante a reconstituição, girando-o gentilmente com movimentos circulares por 10 segundos, em intervalos de 15 segundos, até que o pó esteja dissolvido.

Observação: não agite a solução reconstituída durante o procedimento, porque isso pode causar precipitação ou fazer com que o produto crie espuma. Geralmente, a reconstituição é concluída em 5 minutos depois da adição da água estéril, mas o processo pode ser mais demorado.

3. Em caso de uso de um dispositivo mecânico (*swirler*) para reconstituição, o processo pode ser realizado girando-se o frasco-ampola a 450 rpm por não mais que 10 minutos. Como alternativa, também é possível girar o frasco-ampola a 1.000 rpm por não mais que 5 minutos.

4. Antes de usar inspecione visualmente a solução reconstituída para checar a presença de material particulado e a limpidez. A solução deve ser de transparente a opalescente, de incolor a amarelo pálido ou marrom pálido e estar livre de partículas visíveis. Pode, entretanto, ocorrer a presença de pequenas bolhas de ar, o que é aceitável. Se forem observados materiais particulados na solução ou ela parecer turva ou leitosa, não deve ser usada.

5. Se não utilizada imediatamente após o preparo, a solução reconstituída de mepolizumabe:

- Deve ser armazenada no frasco ampola a uma temperatura abaixo de 30°C;
- Deve ser descartada se não for utilizada no prazo de 8 horas após a reconstituição;
- Não deve ser misturada com outros medicamentos;
- Não deve ser congelada.

### Administração

1. Para administração subcutânea, deve-se preferencialmente utilizar uma seringa de polipropileno de 1 mL, com agulha de 21 gauge a 27 gauge x 0,5 polegada (13 mm).

2. Logo antes da administração, remova 1 mL de mepolizumabe reconstituído. **Não** agite a solução reconstituída durante o procedimento, porque isso pode causar precipitação ou fazer com que o produto crie espuma.

3. Administre a injeção de 1 mL (equivalente a 100 mg de mepolizumabe) por via subcutânea na parte superior do braço, coxa ou abdome.

### Descarte

Todo medicamento não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

### 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de usar uma dose de **Nucala**® contacte o seu médico ou hospital o mais rápido possível para re-agendar sua consulta.

Não pare **Nucala**® sem aconselhamento.

Não pare de receber injeções de **Nucala**® a menos que seu médico o aconselhe. Interromper ou parar o tratamento com **Nucala**® pode causar o retorno dos seus sintomas e ataques de asma.

Se os seus sintomas da asma piorarem enquanto estiver recebendo injeções de **Nucala**®, contacte o seu médico.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

### 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como ocorre com todos os medicamentos, **Nucala**® pode causar reações indesejáveis, embora nem todos os indivíduos apresentem essas reações. Os efeitos colaterais causados por **Nucala**® são geralmente de leves a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves. Em caso de ocorrência de reações de hipersensibilidade **Nucala**® deve ser descontinuado. As reações observadas após a administração de **Nucala**® são descritas abaixo.

**Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** dor de cabeça.

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** infecção no pulmão (sintomas nos quais podem incluir tosse e febre - temperatura elevada); infecção do trato urinário (sangue na urina, dor e micção frequente, febre, dor na parte inferior das costas); dor na parte superior do abdome (dor de estômago ou desconforto na região superior do estômago); febre; eczema (manchas vermelhas que coçam na pele); reações no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço e sensação de queimação da pele no local próximo à área de aplicação da injeção); dor nas costas; faringite (dor de

garganta); congestão nasal (nariz entupido); reações alérgicas sistêmicas (hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, prurido (coceira), cefaleia (dor de cabeça) e mialgia (dor muscular)), reações sistêmicas não alérgicas (erupção cutânea, rubor e mialgia (dor muscular)).

\* Os sintomas mais comuns associados com injeção subcutânea incluem: dor, vermelhidão, inchaço, coceira e sensação de queimação perto do local onde a injeção foi dada.

#### **Dados pós-comercialização**

**Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** reação alérgica de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico.**

#### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Não há experiência clínica de superdose com **Nucala®**.

Em um ensaio clínico, administraram-se doses únicas de até 1.500 mg de mepolizumabe por via intravenosa a pacientes com doença eosinofílica sem evidência de toxicidade relacionada à dose.

#### **Tratamento**

Não há um tratamento específico para a superdose de **Nucala®**.

Em caso de superdose, o paciente deve ser tratado com cuidados de suporte e monitoramento adequado, caso necessário.

Os tratamentos adicionais devem ser realizados de acordo com o que for indicado clinicamente ou recomendado pelo centro nacional de intoxicações local, se disponível.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

### **III – DIZERES LEGAIS**

Reg. MS: 1.0107.0335

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18.875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana n° 90 (Loc. San Polo)

43056 Torrile (PR) – Parma – Itália

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

