

Nucala®

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Pó liofilizado

100 mg



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

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 E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE.

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 heptaidratado, polissorbato 80 e ácido clorídrico.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma eosinofílica grave

Nucala® (mepolizumabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade.

Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite (GEPA)

Nucala® é indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA) recidivante ou refratária.

Síndrome Hipereosinofílica (SHE)

Nucala® é indicado para o tratamento de pacientes com 12 anos de idade ou mais com síndrome hipereosinofílica (SHE) por ≥ 6 meses, sem causa não-hematológica secundária identificável.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

Nucala® é indicado como terapia complementar aos corticosteroides intranasais para o tratamento de pacientes adultos com RSCcPN grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Asma Grave

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 padrões [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 6 anos não foram estabelecidas. Um total de 28 adolescentes entre 12 e 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/ μ L na triagem ou maior ou igual a 300 células/ μ 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 ≥ 150 células/ μ L na triagem, ou de eosinófilos sanguíneos ≥ 300 células/ μ 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.

Desfechos 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



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

	Mepolizumabe IV			Placebo
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	n= 155
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	-

Desfechos 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 os modificadores 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 ≥ 150 células/ μ L dentro de 6 semanas após a randomização (primeira dose), ou contagem de eosinófilos sanguíneos ≥ 300 células/ μ 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 desfecho primário, isto é, a redução da frequência de exacerbações de asma clinicamente significativas, foi estatisticamente significativo ($p<0,001$). A Tabela 2 mostra os resultados do desfecho primário e dos desfechos secundários do MEA115588.

Tabela 2. Resultados dos desfechos primários e secundários na Semana 32 na população com intenção de tratar (MEA115588)

	mepolizumabe (100 mg SC) N=194	Placebo N=191
Desfecho primário		
Frequência de exacerbações clinicamente significativas		
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	
Desfechos secundários		

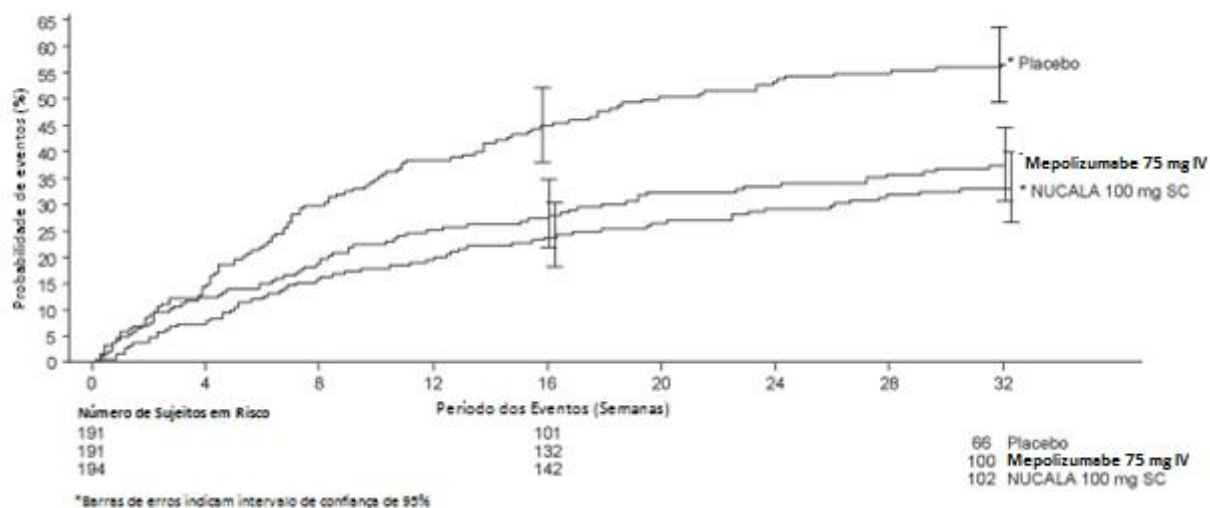
Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

Frequência de exacerbações que requerem hospitalização/consulta no setor de emergência		
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	–
Frequência de exacerbações que requerem hospitalização		
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 ₁ 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 zero (0%) no grupo placebo tiveram redução de 90% a 100% em suas



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

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 ≥ 300 células/ μ L nos 12 meses anteriores à triagem ou ≥ 150 células/ μ L 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 desfecho 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 3).

Tabela 3. Resultados dos desfechos primários e secundários na população com intenção de tratar (MEA115575)

	mepolizumabe (100 mg SC) N= 69	Placebo N= 66
Desfecho primário		
Percentual de redução de uso de CO nas Semanas 20 a 24 com relação ao início do estudo (%)		
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%)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%)	2,39 (1,25;4,56)	
Valor-p	0,008	
Desfechos secundários		
Redução da dose diária de CO (%)		
Pelo menos 50% de redução	37 (54%)	22 (33%)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%)	2,26 (1,10; 4,65)	
Valor-p	0,027	
Redução da dose diária de CO (%)		
Para ≤ 5 mg/dia	37 (54%)	21 (32%)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
Valor-p	0,025	
Redução da dose diária de CO		
Para 0 mg/dia	10 (14%)	5 (8%)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
Valor-p	0,414	
Redução média da porcentagem de dose diária de CO		
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).



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

O perfil de eficácia a longo prazo de mepolizumabe em pacientes com asma severa (n=998) tratados por em média 2.8 anos (intervalos de 4 semanas a 4.5 anos) nos estudos abertos MEA115666, MEA115661 e 201312 foi geralmente consistente com 3 estudos controlado com placebo.

Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais (RSCcPN)

O estudo 205687 foi um estudo de 52 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou 407 pacientes com 18 anos ou mais com RSCcPN. Os pacientes inscritos no estudo deveriam ter uma pontuação de sintomas de VAS (Escala Visual Analógica) de obstrução nasal > 5 de uma pontuação máxima de 10, uma pontuação geral de sintomas de VAS > 7 de uma pontuação máxima de 10 e um PN endoscópico bilateral pontuação de ± 5 em uma pontuação máxima de 8 (com pontuação mínima de 2 em cada cavidade nasal).

Os pacientes também deveriam ter história de pelo menos uma cirurgia anterior para pólipos nasais nos últimos 10 anos.

Os pacientes receberam uma dose de 100 mg de mepolizumabe, ou placebo, administrada por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas, além da terapia com corticosteroide intranasal de base. Os dados demográficos e as características basais dos pacientes no estudo 205687 são fornecidos na Tabela 4 abaixo:

Tabela 4: Dados demográficos e características basais em RSCcPN

	N = 407
Idade média (a) dos pacientes (DP)	49 (13)
Feminino, n (%)	143 (35)
Branco, n (%)	379 (93)
Duração média (a) da RSCcPN (DP)	11,4 (8.39)
Pacientes com ≥ 1 cirurgia anterior, n (%)	407 (100)
Pacientes com ≥ 3 cirurgia anterior, n (%)	124 (30)
Uso de CO para PN (≥ 1 curso) nos últimos 12 meses, n (%)	197 (48)
Pontuação endoscópica total de PN ^{a b c} , média (DP), pontuação máxima = 8	5,5 (1.29)
Pontuação VAS de obstrução nasal ^{a d} , média (DP), pontuação máxima = 10	9,0 (0.83)
Pontuação geral de sintomas de VAS ^{a d} , média (DP), pontuação máxima = 10	9,1 (0.74)
Pontuação total SNOT-22 ^e , média (DP), intervalo 0-110	64,1 (18.32)
Pontuação de sintomas VAS composta ^a , média (DP), pontuação máxima = 10	9,0 (0.82)
Pontuação VAS de perda de cheiro ^{a d} , média (DP), pontuação máxima = 10	9,7 (0.72)
Asma, n (%)	289 (71)
DREA, n (%)	108 (27)
Contagem média geométrica de eosinófilos na linha de base, células / mL (IC 95%)	390 (360; 420)

RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasais, DP = desvio padrão, CO = corticosteroide oral, PN = pólipos nasais, VAS = escala visual analógica, SNOT-22 = Resultado de Teste Sino-Nasal, DREA = doença respiratória exacerbada com aspirina

^a Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença.

^b Conforme avaliado por avaliadores cegos independentes.

^c A pontuação PN é a soma das pontuações de ambas as narinas (escala de 0-8), onde cada narina foi graduada (0 = sem pólipos; 1 = pólipos pequenos no meato médio que não atingem abaixo da borda inferior da concha média; 2 = pólipos atingindo abaixo da borda inferior da concha média; 3 = pólipos grandes atingindo a borda inferior da concha inferior ou pólipos medial à concha média; 4 = pólipos grandes causando congestão / obstrução quase completa do meato inferior).

^d Coletados diariamente pelos pacientes em uma escala de 0 a 10 (0 = nenhum; 10 = tão ruim quanto você pode imaginar).

^e SNOT-22 é uma ferramenta de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde e incluiu 22 itens em 6 domínios de sintomas e impacto associado RSCcPN (nasal, não nasal, ouvido / facial, sono, fadiga, consequências emocionais). Escores mais altos indicam pior qualidade de vida relacionada à saúde.

Os desfechos co-primários foram a alteração da linha de base na pontuação endoscópica total de PN na semana 52 e a alteração da linha de base na pontuação VAS de obstrução nasal média durante as semanas 49-52.

Os pacientes que receberam mepolizumabe tiveram melhoras (diminuições) significativamente maiores na pontuação endoscópica total de PN na semana 52 e na pontuação VAS de obstrução nasal durante as semanas 49-52 em comparação com o placebo (ver Tabela 5).

Tabela 5: Análises de desfechos co-primários (População com Intenção de Tratar)

	Placebo (N=201)	Mepolizumabe 100 mg SC (N=206)
Pontuação Endoscópica Total na 52 ^a semana		
Pontuação mediana no início (min, máx)	6,0 (0; 8)	5,0 (2;8)
Alteração mediana da linha de base	0,0	-1,0
p-valor ^b		<0,001
Diferença de tratamento ajustada em medianas (IC 95%) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥ 1 ponto de melhoria, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2 pontos de melhoria, n (%)	26 (13)	74 (36)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

Pontuação VAS de obstrução nasal (semanas 49 a 52) ^a		
Pontuação média na linha de base (min, máx)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Alteração mediana da linha de base	-0,82	-4,41
p-valor ^b		<0,001
Diferença de tratamento ajustada em medianas (IC 95%) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
>1 ponto de melhoria, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3 pontos de melhoria, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)

a) Os indivíduos com cirurgia nasal / sinuplastia antes da visita atribuíram sua pior pontuação observada antes da cirurgia nasal/ sinuplastia. Aqueles que se retiraram do estudo sem cirurgia nasal / sinuplastia atribuíram sua pior pontuação observada antes da retirada do estudo.

b) Com base no teste de soma de postos de Wilcoxon.

c) Regressão quantílica com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação da linha de base e log (e) contagem de eosinófilos no sangue da linha de base.

d) Para esta avaliação, uma melhora de 3 pontos na VAS de obstrução nasal foi identificada como uma alteração significativa para os pacientes.

Todos os desfechos secundários foram estatisticamente significativos e forneceram suporte para os desfechos co-primários. O desfecho secundário chave foi o tempo para a primeira cirurgia de PN até a semana 52 (ver Figura 2). Os dados dos outros desfechos secundários são apresentados na Tabela 6.

Tempo da primeira cirurgia PN

Ao longo do período de tratamento de 52 semanas, os pacientes do grupo mepolizumabe tiveram uma probabilidade menor de serem submetidos à cirurgia PN do que os pacientes do grupo placebo (a cirurgia foi definida como qualquer procedimento envolvendo instrumentos que resultassem em incisão e remoção de tecido [polipectomia] na cavidade nasal).

Na semana 52, 18 pacientes (9%) no grupo mepolizumabe foram submetidos à cirurgia PN em comparação com 46 pacientes (23%) no grupo placebo.

Os pacientes que receberam mepolizumabe tiveram um aumento no tempo até a primeira cirurgia PN em comparação com o placebo. O risco de cirurgia durante o período de tratamento foi significativamente menor em 57% para pacientes tratados com mepolizumabe em comparação com placebo (*Hazard Ratio*: 0,43; IC de 95% 0,25, 0,76; p não ajustado / ajustado = 0,003), uma análise post-hoc mostrou uma redução de 61% nas chances de cirurgia (OR: 0,39, IC 95%: 0,21, 0,72; p = 0,003).

Figura 2: Curva de Kaplan Meier para tempo até a primeira cirurgia de pólipos nasais

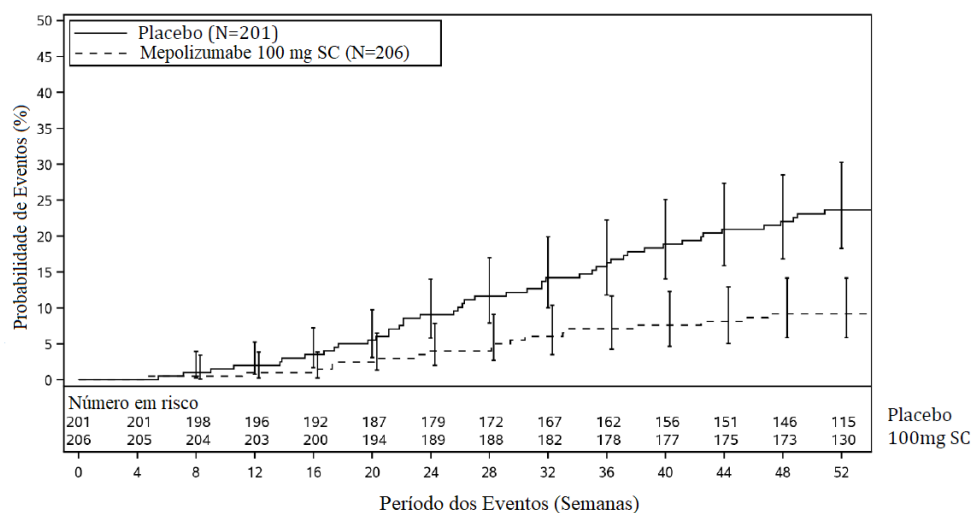


Tabela 6: Resultados de outros desfechos secundários na População com Intenção de Tratamento

	Placebo (N=201)	Mepolizumabe (N=206)
Pontuação geral VAS (semanas 49-52) ^a		
Pontuação média na linha de base (min, máx)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Mudança mediana da linha de base	-0,90	-4,48
p-valor não ajustado / ajustado ^{b,c}		<0,001/0,003
Diferença de tratamento ajustada em medianas (95% IC) ^d		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5 pontos de melhoria (%)	40	64
Pontuação total SNOT-22 na semana 52 ^{a, g}		

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

n	198	205
Pontuação média na linha de base (min, máx)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Alteração média da linha de base	-14,0	-30,0
p-valor não ajustado / ajustado ^{b,c}		<0,001/0,003
Diferença de tratamento ajustada em medianas (95% IC) ^d		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥28 pontos de melhoria (%) ^e	32	54
Pacientes que requerem esteroides sistêmicos para pólipos nasais até a semana 52		
Número de pacientes com ≥ 1 curso	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio para Placebo (IC 95%) ^e		0,58 (0,36; 0,92)
p-valor não ajustado / ajustado ^{c,e}		0,020/0,020
Pontuação VAS composta - sintomas nasais (semanas 49-52) ^{a,f}		
Pontuação mediana na linha de base (min, máx)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Mudança mediana da linha de base	-0,89	-3,96
p-valor não ajustado / ajustado ^{b,c}		<0,001/0,020
Diferença de tratamento ajustada em medianas (IC 95%) ^d		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥2 pontos de melhoria (%) ^h	40	66
Pontuação de perda de cheiro VAS (semanas 49-52) ^a		
Pontuação média na linha de base (min, máx)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Alteração mediana da linha de base	0,00	-0,53
p-valor não ajustado / ajustado ^{b,c}		<0,001/0,020
Diferença de tratamento ajustada em medianas (95% IC) ^d		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥3 pontos de melhoria (%) ^h	19	36

^a Pacientes com cirurgia nasal / sinuplastia antes da consulta receberam sua pior pontuação observada antes da cirurgia nasal / sinuplastia. Aqueles que se retiraram do estudo sem cirurgia nasal / sinuplastia atribuíram sua pior pontuação observada antes da retirada do estudo.

^b Com base no teste de soma de postos de Wilcoxon.

^c Multiplicidade controlada por meio de testes de desfechos secundários seguindo uma hierarquia predefinida.

^d Regressão quantílica com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação da linha de base e log (e) contagem de eosinófilos no sangue da linha de base.

^e Análise usando modelo de regressão logística com covariáveis do grupo de tratamento, região geográfica, número de cursos de CO para PN nos últimos 12 meses (0, 1, > 1 como ordinal), pontuação total de ENP basal (leitura central), pontuação VAS de obstrução nasal basal e log(e) contagem inicial de eosinófilos no sangue.

^f Pontuação VAS composta de obstrução nasal, secreção nasal, muco na garganta e perda do olfato.

^g A melhora foi observada em todos os 6 domínios de sintomas e impacto associados à RSCcPN.

^h O limite de melhoria para cada ponto final foi identificado como uma alteração significativa dentro do paciente para esta avaliação.

Desfechos em pacientes com asma

Em 289 (71%) pacientes com asma comórbida, as análises pré-especificadas mostraram melhorias nos desfechos co-primários consistentes com aqueles observados na população geral nos pacientes que receberam 100 mg de mepolizumabe em comparação com o placebo.

Além disso, nesses pacientes, houve uma maior melhora em relação à linha de base na semana 52 no controle da asma, conforme medido pelo Questionário de Controle da Asma (ACQ-5) para mepolizumabe 100 mg em comparação com o placebo (alteração média [Q1, Q3] de -0,80 [-2,20, 0,00] e 0,00 [-1,10, 0,20], respectivamente).

Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite (GEPA)

MEA115921 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 52 semanas, que avaliou 136 pacientes ≥ 18 anos com GEPA reincidente ou refratária e que estavam em uso estável de corticosteroides orais (CO; ≥7,5 a ≤50 mg / dia prednisolona / prednisona). Cinquenta e três por cento (n = 72) também estavam em terapia imunossupressora estável concomitante.

Os pacientes receberam uma dose de 300 mg de mepolizumabe ou placebo administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas, além da sua terapia base prednisolona / prednisona, com ou sem terapia imunossupressora. A dose de CO foi reduzida a critério do investigador. Os desfechos co-primários foram o tempo total de remissão acumulado, definido como Escore de Atividade de Vasculite de Birmingham (BVAS) = 0 (sem vasculite ativa) mais a dose de prednisolona / prednisona ≤ 4 mg / dia e a proporção de indivíduos em remissão em ambas 36 e 48 semanas de tratamento.

Tabela 7. Características demográficas e de base no GEPA

	N =136
Idade média (a)	48,5
Mulheres, n (%)	80 (59)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

Branços, n (%)	125 (92)
Duração (a) de GEPA, média (SD)	5,5 (4,63)
História de ≥ 1 recidiva confirmada nos dois últimos anos, n (%)	100 (74)
Doença refratária, n (%)	74 (54)
Recorrência dos sintomas de GEPA, n (%)	68 (50)
Falha do tratamento de indução, n (%)	6(4)
Dose diária de corticosteroide ^a oral inicial (mg), mediana (intervalo)	12 (7,5 – 50)
Recebendo terapia imunossupressora ^b , n(%)	72 (53)

^a Prednisona ou equivalente prednisolona

^b por exemplo, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico.

GEPA = granulomatose eosinofílica com poliangeíte, DP = desvio padrão.

Remissão

Em comparação com o placebo, pacientes tratados com mepolizumabe 300 mg atingiram um tempo acumulado de remissão significativamente maior. Além disso, em comparação com o placebo, uma proporção significativamente maior de indivíduos recebendo mepolizumabe 300 mg atingiu a remissão tanto na Semana 36 como na Semana 48 (Tabela 8).

Tabela 8. Análise dos desfechos co-primários (População IT)

	Número (%) de pacientes	
	Placebo N=68	Mepolizumabe 300 mg N=68
Tempo acumulado de remissão acima de 52 semanas		
0 semanas	55 (81)	32 (47)
>0 to <12 semanas	8 (12)	8 (12)
12 to <24 semanas	3 (4)	9 (13)
24 to <36 semanas	0	10 (15)
≥36 semanas	2 (3)	9 (13)
<i>Odds ratio</i> (mepolizumabe/placebo)		5,91
IC de 95%	---	2,68, 13,03
Valor-p	---	<0,001
Pacientes em remissão entre Semanas 36 e 48	2 (3)	22 (32)
<i>Odds ratio</i> (mepolizumabe/placebo)		16,74
IC de 95%	---	3,61, 77,56
Valor-p	---	<0,001

Valores de Odds ratios >1 favorece mepolizumabe

Pacientes que receberam mepolizumabe 300 mg atingiram um tempo acumulado de remissão significativamente maior ($p < 0,001$) e uma proporção mais elevada de pacientes que receberam mepolizumabe 300 mg esteve em remissão tanto na Semana 36 como na Semana 48 ($p < 0,001$), em comparação ao placebo utilizando a definição de remissão do desfecho secundário do BVAS = 0 mais prednisolona / prednisona $\leq 7,5$ mg / dia.

Reincidência

Comparado ao placebo, o tempo até à primeira reincidência (definido como agravamento relacionado com vasculite, asma ou sintomas sinusais requerendo um aumento na dose de corticosteroides ou terapia imunossupressora ou hospitalização) foi significativamente mais longo nos indivíduos que receberam mepolizumabe 300 mg ($p < 0,001$). Além disso, os indivíduos que receberam mepolizumabe tiveram uma redução de 50% na taxa anual de recidiva em comparação com o placebo: 1,14 vs 2,27, respectivamente.

Redução do uso de corticosteroides orais

Comparado ao placebo, os indivíduos que receberam mepolizumabe 300 mg apresentaram uma dose média diária de corticosteroide oral mais baixa entre as semanas 48 e 52 ($p < 0,001$). No grupo mepolizumabe 300 mg, 12 indivíduos (18%) foram capazes de reduzir completamente o tratamento com CO em comparação com 2 indivíduos (3%) no grupo placebo.

Questionário de Controle da Asma-6 (ACQ-6)

O ACQ-6, um questionário de 6 itens preenchido pelo indivíduo, foi desenvolvido para medir a adequação do controle da asma e a mudança no controle da asma. A taxa de resposta ACQ-6 no tratamento durante as semanas 48 a 52 (definida como uma diminuição na pontuação de 0,5 ou mais em comparação com o valor basal) foi de 22% para 300 mg de Nucala® e 16% para placebo (OR 1,56; IC 95%: 0,63, 3,88 para 300 mg de Nucala® em comparação com placebo).

Síndrome Hipereosinofílica (SHE)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

O estudo 200622 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 32 semanas que avaliou 108 indivíduos ≥ 12 anos com SHE. Os indivíduos receberam 300 mg de mepolizumabe ou placebo administrado por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas enquanto continuavam sua terapia com SHE estável. Dos 4 adolescentes inscritos, um adolescente recebeu 300 mg de mepolizumabe e 3 adolescentes receberam placebo durante 32 semanas. A terapia padrão com SHE pode incluir CO e terapia imunossupressora ou citotóxica. Os indivíduos que entraram no estudo tiveram pelo menos duas crises de SHE nos últimos 12 meses e tiveram uma contagem de eosinófilos no sangue ≥ 1000 células/mL durante a triagem.

O desfecho primário do estudo de 200622 foi a proporção de indivíduos que experimentaram uma exacerbação de SHE durante o período de tratamento de 32 semanas. Uma exacerbação de SHE foi definido como o agravamento dos sinais e sintomas clínicos de SHE ou aumento de eosinófilos (em ≥ 2 ocasiões), resultando na necessidade de aumentar o CO ou aumentar / adicionar terapia citotóxica ou imunossupressora de SHE.

A análise primária comparou indivíduos que experimentaram uma exacerbação de SHE ou se retiraram do estudo nos grupos de tratamento com mepolizumabe e placebo. Durante o período de tratamento de 32 semanas, 50% menos indivíduos experimentaram uma exacerbação de SHE ou retiraram-se do estudo quando tratados com 300 mg de mepolizumabe em comparação com placebo; 28% versus 56% respectivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12, 0,64) (ver Tabela9).

Os desfechos secundários foram o tempo para a primeira exacerbação de SHE, proporção de indivíduos que experimentaram uma exacerbação de SHE durante a semana 20 até a semana 32, a taxa de exacerbações de SHE e mudança da linha de base na gravidade da fadiga. Todos os desfechos secundários foram estatisticamente significativos e forneceram suporte para o desfecho primário (ver Figura 3 e Tabela 10).

Pacientes com SHE não-hematológica secundária ou SHE positiva para FIP1L1-PDGFR α foram excluídos do estudo 200622.

Tabela 9: Resultados do desfecho primário/análise na população com Intenção de Tratamento (Estudo 200622)

	Mepolizumabe N = 54	Placebo N = 54
Proporção de indivíduos que experimentaram uma exacerbação SHE		
Indivíduos com ≥ 1 exacerbação de SHE ou que se retiraram do estudo (%)	15 (28)	30 (56)
Sujeitos com ≥ 1 exacerbação SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Sujeitos sem exacerbação de SHE que se retiraram (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (95% CI)	0,28 (0,12, 0,64)	
Valor p de CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel- Haenszel

Tempo até a primeira exacerbação

Os indivíduos que receberam 300 mg de mepolizumabe tiveram um aumento significativo no tempo até a primeira exacerbação de SHE em comparação com o placebo. O risco de primeira exacerbação de SHE durante o período de tratamento foi 66 % menor para indivíduos tratados com mepolizumabe em comparação com o placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC de 95 % 0,18, 0,67; p = 0,002).

Figura 3: Curva de Kaplan Meier para tempo para a primeira exacerbação de SHE

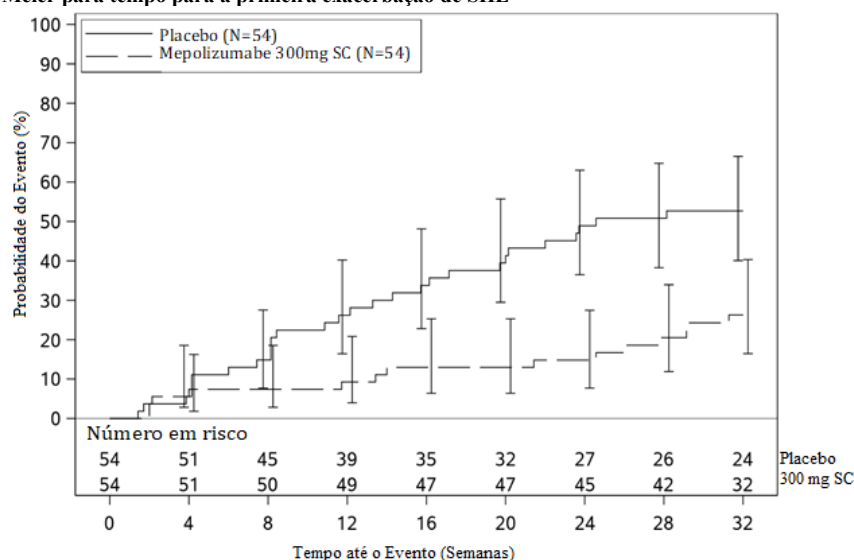


Tabela 10: Resultados de outros desfechos secundários na população com Intenção de Tratamento (Estudo 200622)

	Mepolizumabe N = 54	Placebo N = 54
Exacerbações de SHE durante a semana 20 e até e incluindo a semana 32		
Indivíduos com ≥ 1 exacerbação de SHE ou que se retiraram do estudo (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95% CI)	0,33 (0,13,0,85)	
Valor p de CMH (não ajustado / ajustado) ^a	0,02 / 0,02	



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

Taxa de exacerbação SHE		
Taxa média estimada / ano	0,50	1,46
Razão de taxa (IC 95%)	0,34 (0,19, 0,63)	
Valor p de Wilcoxon (não ajustado / ajustado) a	0,002 / 0,02	
Alteração da linha de base na gravidade da fadiga com base no Inventário Breve de Fadiga (IBF) Item 3 (pior nível de fadiga durante as últimas 24 horas) na semana 32 ^b		
Mudança média no item 3 do IBF	-0,66	0,32
Comparação (mepolizumabe vs. placebo) valor p (não ajustado / ajustado) a	0,036 / 0,036	

^a valor p ajustado com base na hierarquia pré-especificada de terminais.

^b Pacientes com dados faltantes incluídos com o pior valor observado.

CMH = Cochran-Mantel- Haenszel

SHE Extensão Aberta

Os pacientes elegíveis, incluindo 4 adolescentes que completaram o estudo 200622, continuaram em um estudo de extensão aberto de 20 semanas 205203 para investigar o perfil de segurança de longo prazo e fornecer dados adicionais sobre o benefício clínico do mepolizumabe em pacientes com SHE além de 32 semanas.

O efeito do tratamento com mepolizumabe na redução dos episódios de SHE observados durante o Estudo 200622 foi sustentado para indivíduos que continuaram o tratamento com mepolizumabe no estudo 205203, no qual 94% (47/50) dos pacientes não apresentaram uma exacerbação.

Durante a semana 16 a 20, 28% de todos os indivíduos com uma dose média de OCS da semana 0 a 4 > 0 mg / dia (prednisona ou equivalente) alcançaram uma redução média da dose diária de OCS de $\geq 50\%$. Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico do mepolizumabe é sustentado por 52 semanas e permite a redução do tratamento OCS em indivíduos com SHE.

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, κ) 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 da redução nas populações indicadas descritas a seguir foram observadas dentro de 4 semanas de tratamento e foram mantidas durante todo o período de tratamento.

Em pacientes com asma grave (adultos / adolescentes) após uma dose de 100 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas durante 32 e 52 semanas, respectivamente, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos para uma contagem média geométrica de 40 células / μ L. Isso corresponde a uma redução média geométrica de 84% e 79% em comparação ao placebo, respectivamente. Esta magnitude na redução de eosinófilos sanguíneos foi mantida em pacientes com asma grave (n=998) tratados por em média 2.8 anos (intervalos de 4 semanas a 4.5 anos) nos estudos abertos.

Em crianças de 6 a 11 anos com asma grave, seguindo administração subcutânea de 40 mg (para peso abaixo de 40kg) ou 100 mg (para peso igual ou acima de 40 kg) a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos para uma contagem média geométrica de 48 e 44 células/ μ L respectivamente, com uma redução em relação ao nível basal de 85% e 87% respectivamente.

Em pacientes com RSCcPN, após uma dose de 100 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos a uma contagem média geométrica de 60 células / μ L, que corresponde a uma redução média geométrica de 83% em comparação com o placebo. Esta magnitude de redução foi observada dentro de 4 semanas de tratamento e foi mantida durante todo o período de tratamento.

Em pacientes com GEPA, após uma dose de 300 mg administrada SC a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos para uma contagem média geométrica de 38 células/ μ L. Houve uma redução média geométrica de 83% comparada ao placebo.

Em pacientes com SHE, após uma dose de 300 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas por 32 semanas, os eosinófilos no sangue foram reduzidos a uma contagem média geométrica de 70 células/ μ L. Houve uma redução média geométrica de 92% em comparação com o placebo. Esta magnitude de redução foi mantida por mais 20 semanas em pacientes que continuaram o tratamento com mepolizumabe na extensão aberta.

Imunogenicidade

Em indivíduos com asma que receberam 100 mg de Nucala®, 15/260 (6%) e 6/196 (3%) dos indivíduos com asma e RSCcPN respectivamente, desenvolveram anticorpos antimepolizumabe. Anticorpos neutralizantes foram detectados em 1 indivíduo com asma recebendo 100 mg de Nucala®. Os anticorpos antimepolizumabe aumentaram ligeiramente (aproximadamente 20%) a depuração do mepolizumabe. Não houve evidência de uma correlação entre os títulos de anticorpos antimepolizumabe e a alteração no nível de eosinófilos. A relevância clínica da presença de anticorpos antimepolizumabe não é conhecida.

O perfil de imunogenicidade do mepolizumabe em pacientes com asma grave (n=998) tratados por em média 2.8 anos (intervalos de 4 semanas a 4.5 anos) em estudos abertos foi similar ao observado nos estudos controlados com placebo.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

Em crianças de 6 a 11 anos de idade com asma grave recebendo 40 mg de **Nucala**® subcutâneo (para peso abaixo de 40 kg) ou 100 mg de **Nucala**® subcutâneo (para peso igual ou acima de 40 kg), 2/35 (6%) tiveram anticorpos antimepolizumabe detectáveis durante a fase inicial do estudo. Nenhuma criança teve anticorpo antimepolizumabe detectável durante a fase de longo prazo do estudo.

Em indivíduos com GEPA recebendo 300 mg de **Nucala**®, 1/68 (<2%) tinham anticorpos antimepolizumabe detectáveis. Não foram detectados anticorpos neutralizantes em nenhum indivíduo com GEPA.

Em pacientes adultos e adolescentes com SHE recebendo 300 mg de **Nucala**®, 1/53 (2%) tiveram anticorpos antimepolizumabe detectáveis. Nenhum anticorpo neutralizante foi detectado nos pacientes com SHE.

A frequência relatada de anticorpos antimepolizumabe pode subestimar a frequência real devido à menor sensibilidade do ensaio na presença de alta concentração de fármaco. Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados foram positivos para anticorpos para mepolizumabe em ensaios específicos. A incidência observada de positividade de anticorpos em um ensaio é altamente dependente de vários fatores, incluindo sensibilidade e especificidade do ensaio, metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente.

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. A farmacocinética do mepolizumabe foi consistente em indivíduos com asma grave, RSCcPN, GEPA ou SHE. Administração subcutânea de mepolizumabe 300 mg foi aproximadamente três vezes a exposição sistêmica de mepolizumabe 100 mg. No estudo de comparabilidade de farmacocinética conduzido em indivíduos saudáveis, após a administração de uma dose única subcutânea de 100 mg, a farmacocinética de **Nucala**® foi comparável entre as formulações.

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_{max}) 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.

Biotransformação

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.

População pediátrica

Existem dados farmacocinéticos limitados disponíveis na população pediátrica (59 indivíduos com esofagite eosinofílica, 55 indivíduos com asma eosinofílica refratária grave). A farmacocinética de mepolizumabe por via intravenosa foi avaliada por análise farmacocinética populacional num estudo pediátrico realizado em indivíduos com idades entre os 2 e os 17 anos com esofagite eosinofílica. A farmacocinética pediátrica foi amplamente previsível em adultos, após levar em consideração o peso corporal. A farmacocinética do mepolizumabe em adolescentes com asma grave eosinofílica refratária incluída nos estudos de fase 3 foi consistente com os adultos.

A farmacocinética pediátrica após administração subcutânea em indivíduos dos 6 aos 11 anos de idade com asma eosinofílica refratária foi investigada num estudo aberto, não controlado, com a duração de 12 semanas. A farmacocinética pediátrica foi amplamente consistente com adultos e adolescentes após contabilizar o peso corporal e a biodisponibilidade. A biodisponibilidade subcutânea absoluta parece completa em comparação àquela observada em adultos e adolescentes de 76%. A exposição após administração subcutânea de 40 mg (para um peso <40 kg) ou 100 mg (para um peso ≥ 40 kg) foi de 1,32 e 1,97 vezes a observada em adultos a 100 mg.

A investigação de um esquema posológico subcutâneo de 40 mg administrado a cada 4 semanas em crianças de 6 a 11 anos de idade com peso entre 15 e 70 kg por modelagem farmacocinética e simulação prediz que a exposição desse regime de dosagem permaneceria em média dentro de 38% dos adultos em 100 mg. Este regime posológico é considerado aceitável devido ao amplo índice terapêutico do mepolizumabe.

Pacientes idosos (≥65 anos)

Existem dados farmacocinéticos limitados disponíveis em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) em todos os estudos clínicos (N = 90). No entanto, na análise farmacocinética populacional, não houve indicações de um efeito da idade na farmacocinética do mepolizumabe na faixa etária de 12 a 82 anos.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos 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.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais para investigar o efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de mepolizumabe. Considerando-se que o mepolizumabe é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não restritas ao tecido hepático, é provável que as alterações da função hepática não tenham nenhum efeito sobre a eliminação do mepolizumabe.

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, *rash* (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 (ver tópico Toxicologia Reprodutiva - 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 (ver tópico Toxicologia Reprodutiva - Gravidez).

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 pulmonares, sem achados toxicológicos.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

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 açúcar.

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 48 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 liofilizado 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

Asma Eosinofílica Grave

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos

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

Crianças com idade entre 6 anos e 11 anos

A dose recomendada é de 40 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas.

O pó liofilizado para solução injetável deve ser utilizado para administração em crianças com idade entre 6-11 anos de idade.

Cada frasco-ampola de Nucala® deve ser usado para um único paciente e qualquer resíduo do frasco-ampola deve ser descartado.

A segurança e eficácia do mepolizumabe não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 6 anos.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

Adultos

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

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA)

Adultos

A dose recomendada é de 300 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas

Os locais de injeção devem estar separados por pelo menos 5 cm (ver seção Modo de usar).

Síndrome Hipereosinofílica (SHE)

Adultos e Adolescentes (com 12 anos ou mais)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

A dose recomendada é de 300 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas. Os locais de injeção devem estar separados por pelo menos 5 cm de distância (ver seção Modo de usar).

Populações especiais

Crianças

A segurança e a eficácia do mepolizumabe não foi estabelecida em crianças com menos de 12 anos de idade.

Idosos (65 anos ou mais)

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

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 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.

Instruções para administração de cada dose de 100 mg

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 do frasco-ampola. **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.

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

Instruções para administração de cada dose de 40 mg

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).



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

2. Logo antes da administração, remova 0,4 mL de mepolizumabe reconstituído do frasco-ampola. **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 0,4 mL (equivalente a 40 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

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 dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas.

Lista tabelada de reações adversas

Um total de 896 adultos e 19 adolescentes com asma eosinofílica refratária grave recebeu uma dose subcutânea ou intravenosa de mepolizumabe durante três estudos clínicos controlados com placebo com 24 a 52 semanas de duração. A tabela abaixo apresenta as reações adversas dos dois estudos controlados com placebo em doentes tratados com mepolizumabe 100 mg por via subcutânea (n = 263).

O perfil de segurança do mepolizumabe em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n = 998) tratados numa mediana de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos) em estudos de extensão abertos foi semelhante ao observado nos estudos controlados por placebo.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório inferior Infecção do trato urinário Faringite	Comum
Distúrbios do sistema imunológico	Reações de hipersensibilidade (alérgicas sistêmicas) * Anafilaxia **	Comum Raro
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Congestão nasal	Comum
Problemas gastrointestinais	Dor abdominal superior	Comum
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eczema	Comum
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reações relacionadas à administração (não alérgica sistêmica) *** Reações no local da injeção Pirexia	Comum

Reações sistêmicas incluindo hipersensibilidade foram reportadas com uma incidência global comparável à do placebo. Para exemplos das manifestações associadas relatadas e uma descrição do tempo até o início, consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

** De relatórios espontâneos de pós-comercialização.

*** As manifestações mais comuns associadas a relatos de reações relacionadas à administração sistêmica não alérgica foram erupção cutânea, rubor e mialgia; estas manifestações foram notificadas com pouca frequência e em $< 1\%$ dos doentes a receber 100 mg de mepolizumabe por via subcutânea.

Descrição de reação adversa selecionada

Reações no local da injeção

Em 2 estudos controlados com placebo, a incidência de reações locais no local de injeção com mepolizumabe 100 mg subcutâneo e placebo foi de 8% e 3%, respetivamente. Estes eventos foram todos não graves, de intensidade leve a moderada e a maioria resolvida em poucos dias. As reações locais no local da injeção ocorreram principalmente no início do tratamento e nas primeiras 3 injeções com menos notificações de injeções subsequentes. As manifestações mais comuns relatadas com esses eventos incluíram dor, eritema, inchaço, coceira e sensação de queimação.

População pediátrica

Trinta e sete adolescentes (12-17 anos) foram incluídos em quatro estudos controlados por placebo (25 mepolizumabe tratados por via intravenosa ou subcutânea) com a duração de 24 a 52 semanas. Trinta e seis pacientes pediátricos (entre 6 e 11 anos) receberam mepolizumabe por via subcutânea em um estudo aberto por 12 semanas. Após uma interrupção do tratamento de 8 semanas, 30 destes doentes receberam mepolizumabe durante mais 52 semanas. O perfil de eventos adversos foi semelhante ao observado em adultos. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada.

GEPA



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

Dados de ensaios clínicos

Em um ensaio duplo-cego, controlado com placebo, em indivíduos com GEPA (300 mg de mepolizumabe, n = 68, placebo, n = 68), não foram identificadas reações adversas adicionais às notificadas nos estudos de asma grave.

Experiência em ensaios clínicos em Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite (GEPA)

Um total de 136 indivíduos com GEPA foram avaliados em um estudo randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, de 52 semanas de tratamento. Os indivíduos receberam 300 mg de Nucala® ou placebo por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas. Os indivíduos inscritos tinham um diagnóstico de GEPA por pelo menos 6 meses antes da inclusão com uma história de doença recidivante ou refratária e estavam em uma dosagem estável de prednisona oral ou prednisona maior ou igual a 7,5 mg/dia (mas não maior que 50 mg/dia) por pelo menos 4 semanas antes da inscrição (ver seção RESULTADOS DE EFICÁCIA). Dos indivíduos inscritos, 59% eram do sexo feminino, 92% eram brancos e as idades variaram de 20 a 71 anos. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada àquelas relatadas nos estudos de asma grave.

Reações sistêmicas, incluindo reações de hipersensibilidade

No ensaio de 52 semanas, a porcentagem de indivíduos que apresentaram reações sistêmicas (alérgicas e não alérgicas) foi de 1% no grupo placebo e 6% no grupo que recebeu 300 mg de Nucala®. Reações alérgicas / de hipersensibilidade sistêmica foram relatadas por 1% dos indivíduos no grupo placebo e 4% dos indivíduos no grupo que recebeu 300 mg de Nucala®. As manifestações de reações alérgicas / de hipersensibilidade sistêmicas relatadas no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® incluíram erupção cutânea, prurido, rubor, fadiga, hipertensão, sensação de calor no tronco e pescoço, extremidades frias, dispnéia e estridor. Reações não alérgicas sistêmicas foram relatadas por 1 (1%) sujeito no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® e nenhum indivíduo no grupo placebo. A manifestação de reações sistêmicas não alérgicas relatadas no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® foi angioedema. Metade das reações sistêmicas em indivíduos que receberam 300 mg de Nucala® (2/4) foram experimentadas no dia da dosagem.

Reações do Local de Injeção

Reações no local de injeção (por exemplo, dor, eritema, inchaço) ocorreram a uma taxa de 15% em indivíduos que receberam Nucala® em comparação com 13% em indivíduos que receberam placebo.

SHE

Em um estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo em indivíduos com SHE (300mg mepolizumabe (n=54, placebo =54), nenhuma reação adversa adicional foi identificada àquelas relatadas para os estudos de asma grave. O perfil de segurança de mepolizumabe em pacientes com SHE (n=102) inscritos em um estudo de extensão aberto de 20 semanas foi semelhante ao perfil de segurança dos pacientes no estudo principal controlado por placebo.

RSCcPN

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 52 semanas em indivíduos com RSCcPN (100 mg mepolizumabe n = 206, placebo n = 201), nenhuma reação adversa adicional foi identificada àquelas relatadas nos estudos de asma grave.

Dados pós-comercialização

Adicionalmente às reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de Nucala®. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Esses eventos foram escolhidos para inclusão devido à sua gravidade, frequência de notificação ou conexão causal com Nucala® ou uma combinação desses fatores.

Desordens do sistema imune

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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ N° 12108



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Pó liofilizado para solução injetável

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



0800 701 22 33

brgsk.com/pt-br/fale-conosco

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/07/2022.

L1694_nucala_po_lio_GDS14

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
01/02/2018	0080235/18-2	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2015	0706936/15-7	1528 -PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	21/08/2017	Todos – bula aprovada no registro + alterações decorrentes da ampliação do prazo de validade do produto terminado	VP e VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			13/04/2017	0609894/17-1	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	21/08/2017			
07/06/2018	0455357/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2018	0301219/18-1	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	28/05/2018	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
29/01/2019	0085924/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2018	0989056/18-4	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	21/01/2019	VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			13/12/2018	1180802/18-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	21/01/2019			
09/08/2019	1954987/193	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2019	0361802/19-1	1532 PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	05/08/2019	VPS 1-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			22/04/2019	0361823/19-4	1692 PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de uso	05/08/2019			

Histórico de Alteração de Bula

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
09/10/2019	2407688191	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/10/2019	2407688/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/10/2019	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
02/03/2021	0822868210	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/10/2020	3587058/20-3	1615- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	01/02/2020	VPS 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III-DIZERES LEGAIS VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
14/04/2021	1427976/21-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/04/2021	3322561/19-3	1928 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova forma farmacêutica	13/07/2020	Todos – bula aprovada na petição de inclusão da nova forma farmacêutica	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN

Histórico de Alteração de Bula

									APLIC + AGU
12/05/2021	1828967/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/10/2020	3587058/20-3	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	01/02/2021	<u>VP</u> 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS <u>VPS</u> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU 100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
18/07/2022	4441258224	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2021	0735887/21-3	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	11/07/2022	<u>VPS</u> 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USO 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS <u>VP</u> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU 100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

Histórico de Alteração de Bula

							III. DIZERES LEGAIS		
29/07/2022	4472109/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/07/2022	4472109/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/07/2022	<u>VPS</u> APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO <u>VP</u> APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU
06/03/2023	0220844/23-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/05/2022	4238151/22-7	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	06/02/2023	<u>VPS</u> 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO <u>VP</u> 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU
13/09/2023	0969708/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/09/2023	3872224/21-1	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	04/07/2023	<u>VPS</u> I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	40 MG/ 0,4 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS + ADAPT + AGU
			31/05/2022	4238151/22-7	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	06/02/2023	<u>VP</u> I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE		

Histórico de Alteração de Bula

							MEDICAMENTO FUNCIONA? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		
23/09/2025	Não aplicável	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	<u>VPS</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – Dizeres Legais <u>VP</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU 100 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS + ADAPT + AGU 40 MG/ 0,4 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS + ADAPT + AGU

Nucala®

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Solução injetável

100 mg/mL

40 mg/ 0,4 mL



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nucala®
mepolizumabe

APRESENTAÇÃO
Solução injetável

Nucala® é apresentado em embalagem com 1 caneta aplicadora ou com 1 seringa preenchida.
Cada caneta aplicadora contém 100 mg de mepolizumabe em 1 mL e cada seringa preenchida contém 40 mg de mepolizumabe em 0,4 mL.

USO SUBCUTÂNEO.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE (Ver posologia).

COMPOSIÇÃO

Cada caneta aplicadora contém:
mepolizumabe.....100 mg
excipientes*.....q.s.p para 1mL

Cada seringa preenchida contém:
mepolizumabe.....40 mg
excipientes*.....q.s.p para 0,4 mL

*Excipientes: sacarose, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico monohidratado, polissorbato 80, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma eosinofílica grave

Nucala® (mepolizumabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos de idade.

Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite (GEPA)

Nucala® é indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA) recidivante ou refratária.

Síndrome Hipereosinofílica (SHE)

Nucala® é indicado para o tratamento de pacientes com 12 anos de idade ou mais com síndrome hipereosinofílica (SHE) por ≥ 6 meses, sem causa não-hematológica secundária identificável.

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

Nucala® é indicado como terapia complementar aos corticosteroides intranasais para o tratamento de pacientes adultos com RSCcPN grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Asma Grave

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 acima 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 padrões [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)].

Um total de 28 adolescentes entre 12 e 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/ μ L na triagem ou maior ou igual a 300 células/ μ 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 ≥ 150 células/ μ L na triagem, ou de eosinófilos sanguíneos ≥ 300 células/ μ 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.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

Desfechos 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
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	n= 155
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	-

Desfechos 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 os modificadores 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 ≥ 150 células/ μ L dentro de 6 semanas após a randomização (primeira dose), ou contagem de eosinófilos sanguíneos ≥ 300 células/ μ 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 desfecho primário, isto é, a redução da frequência de exacerbações de asma clinicamente significativas, foi estatisticamente significativo ($p<0,001$). A Tabela 2 mostra os resultados do desfecho primário e dos desfechos secundários do MEA115588.

Tabela 2. Resultados dos desfechos primários e secundários na Semana 32 na população com intenção de tratar (MEA115588)

	mepolizumabe (100 mg SC) N=194	Placebo N=191
Desfecho primário		
Frequência de exacerbações clinicamente significativas		
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	
Desfechos secundários		
Frequência de exacerbações que requerem hospitalização/consulta no setor de emergência		
Taxa de exacerbações por ano	0,08	0,20
Percentual de redução	61%	

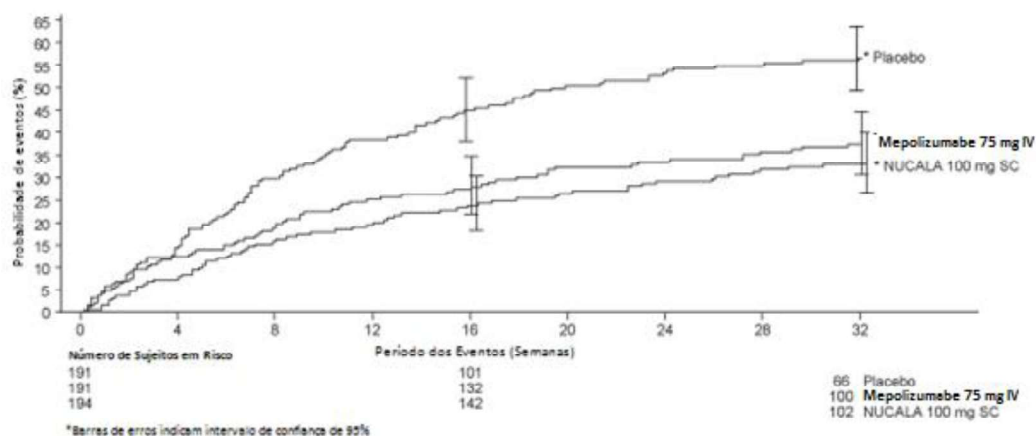
Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

Razão de taxas (IC de 95%)	0,39 (0,18;0,83)	
Valor-p	0,015	
Frequência de exacerbações que requerem hospitalização		
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	
VEF₁ 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 52		
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 zero (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 ≥ 300 células/μL nos 12 meses anteriores à triagem ou ≥ 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 desfecho 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 3).

Tabela 3. Resultados dos desfechos primários e secundários na população com intenção de tratar (MEA115575)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

	mepolizumabe (100 mg SC) N= 69	Placebo N= 66
Desfecho primário		
Percentual de redução de uso de CO nas Semanas 20 a 24 com relação ao início do estudo (%)		
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%)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%)	2,39 (1,25; 4,56)	
Valor-p	0,008	
Desfechos secundários		
Redução da dose diária de CO (%)		
Pelo menos 50% de redução	37 (54%)	22 (33%)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%)	2,26 (1,10; 4,65)	
Valor-p	0,027	
Redução da dose diária de CO (%)		
Para ≤5 mg/dia	37 (54%)	21 (32%)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%)	2,45 (1,12; 5,37)	
Valor-p	0,025	
Redução da dose diária de CO		
Para 0 mg/dia	10 (14%)	5 (8%)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%)	1,67 (0,49; 5,75)	
Valor-p	0,414	
Redução média da porcentagem de dose diária de CO		
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).

O perfil de eficácia a longo prazo de mepolizumabe em pacientes com asma severa (n=998) tratados por em média 2.8 anos (intervalos de 4 semanas a 4.5 anos) nos estudos abertos MEA115666, MEA115661 e 201312 foi geralmente consistente com 3 estudos controlado com placebo.

Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais (RSCcPN)

O estudo 205687 foi um estudo de 52 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou 407 pacientes com 18 anos ou mais com RSCcPN. Os pacientes inscritos no estudo deveriam ter uma pontuação de sintomas de VAS (Escala Visual Analógica) de obstrução nasal > 5 de uma pontuação máxima de 10, uma pontuação geral de sintomas de VAS > 7 de uma pontuação máxima de 10 e um PN endoscópico bilateral pontuação de ± 5 em uma pontuação máxima de 8 (com pontuação mínima de 2 em cada cavidade nasal).

Os pacientes também deveriam ter história de pelo menos uma cirurgia anterior para pólipos nasais nos últimos 10 anos.

Os pacientes receberam uma dose de 100 mg de mepolizumabe, ou placebo, administrada por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas, além da terapia com corticosteroide intranasal de base. Os dados demográficos e as características basais dos pacientes no estudo 205687 são fornecidos na Tabela 4 abaixo:

Tabela 4: Dados demográficos e características basais em RSCcPN

	N = 407
Idade média (a) dos pacientes (DP)	49 (13)
Feminino, n (%)	143 (35)
Branco, n (%)	379 (93)
Duração média (a) da RSCcPN (DP)	11,4 (8.39)
Pacientes com ≥ 1 cirurgia anterior, n (%)	407 (100)
Pacientes com ≥ 3 cirurgia anterior, n (%)	124 (30)
Uso de CO para PN (≥1 curso) nos últimos 12 meses, n (%)	197 (48)
Pontuação endoscópica total de PN ^{a,b,c} , média (DP), pontuação máxima = 8	5,5 (1.29)
Pontuação VAS de obstrução nasal ^{a,d} , média (DP), pontuação máxima = 10	9,0 (0.83)
Pontuação geral de sintomas de VAS ^{a,d} , média (DP), pontuação máxima = 10	9,1 (0.74)
Pontuação total SNOT-22 ^e , média (DP), intervalo 0-110	64,1 (18.32)
Pontuação de sintomas VAS composta ^a , média (DP), pontuação máxima = 10	9,0 (0.82)
Pontuação VAS de perda de cheiro ^{a,d} , média (DP), pontuação máxima = 10	9,7 (0.72)
Asma, n (%)	289 (71)
DREA, n (%)	108 (27)
Contagem média geométrica de eosinófilos na linha de base, células / mL (IC 95%)	390 (360; 420)

RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasais, DP = desvio padrão, CO = corticosteroide oral, PN = pólipos nasais, VAS = escala visual analógica, SNOT-22 = Resultado de Teste Sino-Nasal, DREA = doença respiratória exacerbada com aspirina

^a Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

^b Conforme avaliado por avaliadores cegos independentes.

^c A pontuação PN é a soma das pontuações de ambas as narinas (escala de 0-8), onde cada narina foi graduada (0 = sem pólipos; 1 = pólipos pequenos no meato médio que não atingem abaixo da borda inferior da concha média; 2 = pólipos atingindo abaixo da borda inferior da concha média; 3 = pólipos grandes atingindo a borda inferior da concha inferior ou pólipos medial à concha média; 4 = pólipos grandes causando congestão / obstrução quase completa do meato inferior).

^d Coletados diariamente pelos pacientes em uma escala de 0 a 10 (0 = nenhum; 10 = tão ruim quanto você pode imaginar).

^e SNOT-22 é uma ferramenta de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde e incluiu 22 itens em 6 domínios de sintomas e impacto associado RSCcPN (nasal, não nasal, ouvido / facial, sono, fadiga, consequências emocionais). Escores mais altos indicam pior qualidade de vida relacionada à saúde.

Os desfechos co-primários foram a alteração da linha de base na pontuação endoscópica total de PN na semana 52 e a alteração da linha de base na pontuação VAS de obstrução nasal média durante as semanas 49-52.

Os pacientes que receberam mepolizumabe tiveram melhoras (diminuições) significativamente maiores na pontuação endoscópica total de PN na semana 52 e na pontuação VAS de obstrução nasal durante as semanas 49-52 em comparação com o placebo (ver Tabela 5).

Tabela 5: Análises de desfechos co-primários (População com Intenção de Tratar)

	Placebo (N=201)	Mepolizumabe 100 mg SC (N=206)
Pontuação Endoscópica Total na 52ª semana		
Pontuação mediana no início (min, máx)	6,0 (0; 8)	5,0 (2;8)
Alteração mediana da linha de base	0,0	-1,0
p-valor ^b		<0,001
Diferença de tratamento ajustada em medianas (IC 95%) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
≥1 ponto de melhoria, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2 pontos de melhoria, n (%)	26 (13)	74 (36)
Pontuação VAS de obstrução nasal (semanas 49 a 52)^a		
Pontuação média na linha de base (min, máx)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Alteração mediana da linha de base	-0,82	-4,41
p-valor ^b		<0,001
Diferença de tratamento ajustada em medianas (IC 95%) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
>1 ponto de melhoria, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3 pontos de melhoria, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)

a) Os indivíduos com cirurgia nasal / sinuplastia antes da visita atribuíram sua pior pontuação observada antes da cirurgia nasal/ sinuplastia. Aqueles que se retiraram do estudo sem cirurgia nasal / sinuplastia atribuíram sua pior pontuação observada antes da retirada do estudo.

b) Com base no teste de soma de postos de Wilcoxon.

c) Regressão quantílica com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação da linha de base e log (e) contagem de eosinófilos no sangue da linha de base.

d) Para esta avaliação, uma melhora de 3 pontos na VAS de obstrução nasal foi identificada como uma alteração significativa para os pacientes..

Todos os desfechos secundários foram estatisticamente significativos e forneceram suporte para os desfechos co-primários. O desfecho secundário chave foi o tempo para a primeira cirurgia de PN até a semana 52 (ver Figura 2). Os dados dos outros desfechos secundários são apresentados na Tabela 6.

Tempo da primeira cirurgia PN

Ao longo do período de tratamento de 52 semanas, os pacientes do grupo mepolizumabe tiveram uma probabilidade menor de serem submetidos à cirurgia PN do que os pacientes do grupo placebo (a cirurgia foi definida como qualquer procedimento envolvendo instrumentos que resultassem em incisão e remoção de tecido [polipectomia] na cavidade nasal).

Na semana 52, 18 pacientes (9%) no grupo mepolizumabe foram submetidos à cirurgia PN em comparação com 46 pacientes (23%) no grupo placebo.

Os pacientes que receberam mepolizumabe tiveram um aumento no tempo até a primeira cirurgia PN em comparação com o placebo. O risco de cirurgia durante o período de tratamento foi significativamente menor em 57% para pacientes tratados com mepolizumabe em comparação com placebo (*Hazard Ratio*: 0,43; IC de 95% 0,25, 0,76; p não ajustado / ajustado = 0,003), uma análise post-hoc mostrou um redução de 61% nas chances de cirurgia (OR: 0,39, IC 95%: 0,21, 0,72; p = 0,003).

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

Figura 2: Curva de Kaplan Meier para tempo até a primeira cirurgia de pólipos nasais

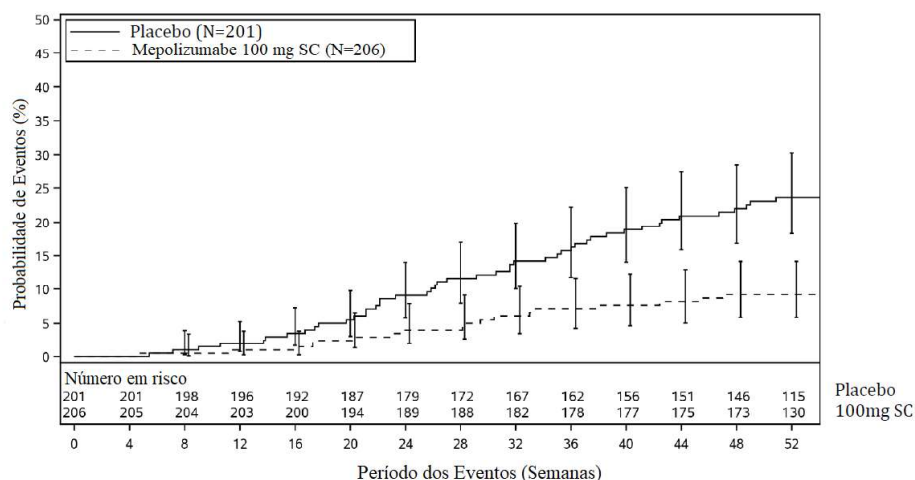


Tabela 6: Resultados de outros desfechos secundários na População com Intenção de Tratamento

	Placebo (N=201)	Mepolizumabe (N=206)
Pontuação geral VAS (semanas 49-52)^a		
Pontuação média na linha de base (min, máx)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Mudança mediana da linha de base	-0,90	-4,48
p-valor não ajustado / ajustado ^{b,c}		<0,001/0,003
Diferença de tratamento ajustada em medianas (95% IC) ^d		-3,18 (-4,10; -2,26)
≥ 2,5 pontos de melhoria (%)	40	64
Pontuação total SNOT-22 na semana 52^{a, g}		
n	198	205
Pontuação média na linha de base (min, máx)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Alteração média da linha de base	-14,0	-30,0
p-valor não ajustado / ajustado ^{b,c}		<0,001/0,003
Diferença de tratamento ajustada em medianas (95% IC) ^d		-16,49 (-23,57; -9,42)
≥ 28 pontos de melhoria (%) ^e	32	54
Pacientes que requerem esteróides sistêmicos para pólipos nasais até a semana 52		
Número de pacientes com ≥ 1 curso	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio para Placebo (IC 95%) ^e		0,58 (0,36; 0,92)
p-valor não ajustado / ajustado ^{c, e}		0,020/0,020
Pontuação VAS composta - sintomas nasais (semanas 49-52)^{a, f}		
Pontuação mediana na linha de base (min, máx)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Mudança mediana da linha de base	-0,89	-3,96
p-valor não ajustado / ajustado ^{b,c}		<0,001/0,020
Diferença de tratamento ajustada em medianas (IC 95%) ^d		-2,68 (-3,44; -1,91)
≥ 2 pontos de melhoria (%) ^h	40	66
Pontuação de perda de cheiro VAS (semanas 49-52)^a		
Pontuação média na linha de base (min, máx)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Alteração mediana da linha de base	0,00	-0,53
p-valor não ajustado / ajustado ^{b,c}		<0,001/0,020
Diferença de tratamento ajustada em medianas (95% IC) ^d		-0,37 (-0,65; -0,08)
≥ 3 pontos de melhoria (%) ^h	19	36

^a Pacientes com cirurgia nasal / sinuplastia antes da consulta receberam sua pior pontuação observada antes da cirurgia nasal / sinuplastia. Aqueles que se retiraram do estudo sem cirurgia nasal / sinuplastia atribuíram sua pior pontuação observada antes da retirada do estudo.

^b Com base no teste de soma de postos de Wilcoxon.

^c Multiplicidade controlada por meio de testes de desfechos secundários seguindo uma hierarquia predefinida.

^d Regressão quantílica com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação da linha de base e log (e) contagem de eosinófilos no sangue da linha de base.

^e Análise usando modelo de regressão logística com covariáveis do grupo de tratamento, região geográfica, número de cursos de CO para PN nos últimos 12 meses (0, 1, > 1 como ordinal), pontuação total de ENP basal (leitura central), pontuação VAS de obstrução nasal basal e log(e) contagem inicial de eosinófilos no sangue.

^f Pontuação VAS composta de obstrução nasal, secreção nasal, muco na garganta e perda do olfato.

^g A melhora foi observada em todos os 6 domínios de sintomas e impacto associados à RSCcPN.

^h O limite de melhoria para cada ponto final foi identificado como uma alteração significativa dentro do paciente para esta avaliação.

Desfechos em pacientes com asma



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

Em 289 (71%) pacientes com asma comórbida, as análises pré-especificadas mostraram melhorias nos desfechos co-primários consistentes com aqueles observados na população geral nos pacientes que receberam 100 mg de mepolizumabe em comparação com o placebo.

Além disso, nesses pacientes, houve uma maior melhora em relação à linha de base na semana 52 no controle da asma, conforme medido pelo Questionário de Controle da Asma (ACQ-5) para mepolizumabe 100 mg em comparação com o placebo (alteração média [Q1, Q3] de -0,80 [-2,20, 0,00] e 0,00 [-1,10, 0,20], respectivamente).

Granulomatose Eosinofílica com Poliangite (GEPA)

MEA115921 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 52 semanas, que avaliou 136 pacientes ≥ 18 anos com GEPA recorrente ou refratária e que estavam em uso estável de corticosteroides orais (CO; $\geq 7,5$ a ≤ 50 mg / dia prednisolona / prednisona). Cinquenta e três por cento (n = 72) também estavam em terapia imunossupressora estável concomitante.

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

Os desfechos co-primários foram o tempo total de remissão acumulado, definido como Escore de Atividade de Vasculite de Birmingham (BVAS) = 0 (sem vasculite ativa) mais a dose de prednisolona / prednisona ≤ 4 mg / dia e a proporção de indivíduos em remissão em ambas 36 e 48 semanas de tratamento.

Tabela 7. Características demográficas e de base no GEPA

	N=136
Idade média (a)	48,5
Mulheres, n (%)	80 (59)
Branços, n (%)	125 (92)
Duração (a) de GEPA, média (SD)	5,5 (4,63)
História de ≥ 1 recidiva confirmada nos dois últimos anos, n (%)	100 (74)
Doença refratária, n (%)	74 (54)
Recorrência dos sintomas de GEPA, n (%)	68 (50)
Falha do tratamento de indução, n (%)	6(4)
Dose diária de corticosteroide ^a oral inicial (mg), mediana (intervalo)	12 (7,5 – 50)
Recebendo terapia imunossupressora ^b , n(%)	72 (53)

^a Prednisona ou equivalente prednisolona

^b por exemplo, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico.

GEPA = granulomatose eosinofílica com poliangite, DP = desvio padrão.

Remissão

Em comparação com o placebo, pacientes tratados com mepolizumabe 300 mg atingiram um tempo acumulado de remissão significativamente maior. Além disso, em comparação com o placebo, uma proporção significativamente maior de indivíduos recebendo mepolizumabe 300 mg atingiu a remissão tanto na Semana 36 como na Semana 48 (Tabela 8).

Tabela 8. Análise dos desfechos co-primários (População IT)

	Número (%) de pacientes	
	Placebo N=68	Mepolizumabe 300 mg N=68
Tempo acumulado de remissão acima de 52 semanas		
0 semanas	55 (81)	32 (47)
>0 to <12 semanas	8 (12)	8 (12)
12 to <24 semanas	3 (4)	9 (13)
24 to <36 semanas	0	10 (15)
≥ 36 semanas	2 (3)	9 (13)
<i>Odds ratio</i> (mepolizumabe/placebo)		5,91
IC de 95%	---	2,68, 13,03
Valor-p	---	<0,001
Pacientes em remissão entre Semanas 36 e 48		
	2 (3)	22 (32)
<i>Odds ratio</i> (mepolizumabe/placebo)		16,74
IC de 95%	---	3,61, 77,56
Valor-p	---	<0,001

Valores de *Odds ratios* >1 favorece mepolizumabe

Pacientes que receberam mepolizumabe 300 mg atingiram um tempo acumulado de remissão significativamente maior (p <0,001) e uma proporção mais elevada de pacientes que receberam mepolizumabe 300 mg esteve em remissão tanto na Semana 36 como na Semana 48 (p <0,001), em comparação ao placebo utilizando a definição de remissão do desfecho secundário do BVAS = 0 mais prednisolona / prednisona $\leq 7,5$ mg / dia.

Reincidência

Comparado ao placebo, o tempo até à primeira reincidência (definido como agravamento relacionado com vasculite, asma ou sintomas sinusais requerendo um aumento na dose de corticosteroides ou terapia imunossupressora ou hospitalização) foi significativamente mais longo nos indivíduos que receberam mepolizumabe 300 mg (p < 0,001). Além disso, os indivíduos que receberam mepolizumabe tiveram uma redução de 50% na taxa anual de recidiva em comparação com o placebo: 1,14 vs 2,27, respectivamente.

Redução do uso de corticosteroides orais



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

Comparado ao placebo, os indivíduos que receberam mepolizumabe 300 mg apresentaram uma dose média diária de corticosteroide oral mais baixa entre as semanas 48 e 52 ($p < 0,001$). No grupo mepolizumabe 300 mg, 12 indivíduos (18%) foram capazes de reduzir completamente o tratamento com CO em comparação com 2 indivíduos (3%) no grupo placebo.

Questionário de Controle da Asma-6 (ACQ-6)

O ACQ-6, um questionário de 6 itens preenchido pelo indivíduo, foi desenvolvido para medir a adequação do controle da asma e a mudança no controle da asma. A taxa de resposta ACQ-6 no tratamento durante as semanas 48 a 52 (definida como uma diminuição na pontuação de 0,5 ou mais em comparação com o valor basal) foi de 22% para 300 mg de Nucala® e 16% para placebo (OR 1,56; IC 95%: 0,63, 3,88 para 300 mg de Nucala® em comparação com placebo).

Síndrome Hipereosinofílica (SHE)

O estudo 200622 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 32 semanas que avaliou 108 indivíduos ≥ 12 anos com SHE. Os indivíduos receberam 300 mg de mepolizumabe ou placebo administrado por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas enquanto continuavam sua terapia com SHE estável. Dos 4 adolescentes inscritos, um adolescente recebeu 300 mg de mepolizumabe e 3 adolescentes receberam placebo durante 32 semanas. A terapia padrão com SHE pode incluir CO e terapia imunossupressora ou citotóxica. Os indivíduos que entraram no estudo tiveram pelo menos duas crises de SHE nos últimos 12 meses e tiveram uma contagem de eosinófilos no sangue ≥ 1000 células/mL durante a triagem.

O desfecho primário do estudo de 200622 foi a proporção de indivíduos que experimentaram uma exacerbação de SHE durante o período de tratamento de 32 semanas. Uma exacerbação de SHE foi definido como o agravamento dos sinais e sintomas clínicos de SHE ou aumento de eosinófilos (em ≥ 2 ocasiões), resultando na necessidade de aumentar o CO ou aumentar / adicionar terapia citotóxica ou imunossupressora de SHE.

A análise primária comparou indivíduos que experimentaram uma exacerbação de SHE ou se retiraram do estudo nos grupos de tratamento com mepolizumabe e placebo. Durante o período de tratamento de 32 semanas, 50% menos indivíduos experimentaram uma exacerbação de SHE ou retiraram-se do estudo quando tratados com 300 mg de mepolizumabe em comparação com placebo; 28% versus 56% respectivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12, 0,64) (ver Tabela 9).

Os desfechos secundários foram o tempo para a primeira exacerbação de SHE, proporção de indivíduos que experimentaram uma exacerbação de SHE durante a semana 20 até a semana 32, a taxa de exacerbações de SHE e mudança da linha de base na gravidade da fadiga. Todos os desfechos secundários foram estatisticamente significativos e forneceram suporte para o desfecho primário (ver Figura 3 e Tabela 10).

Pacientes com SHE não-hematológica secundária ou SHE positiva para FIP1L1-PDGFR α foram excluídos do estudo 200622.

Tabela 9: Resultados do desfecho primário/análise na população com Intenção de Tratamento (Estudo 200622)

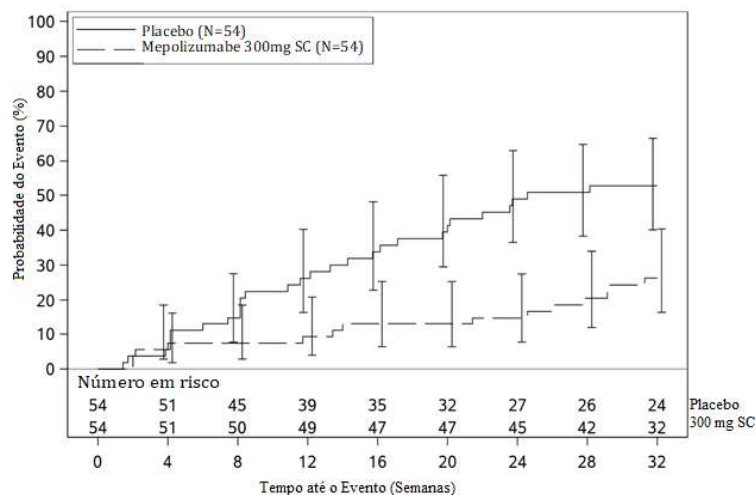
	Mepolizumabe N = 54	Placebo N = 54
Proporção de indivíduos que experimentaram uma exacerbação SHE		
Indivíduos com ≥ 1 exacerbação de SHE ou que se retiraram do estudo (%)	15 (28)	30 (56)
Sujeitos com ≥ 1 exacerbação SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Sujeitos sem exacerbação de SHE que se retiraram (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (95% CI)	0,28 (0,12, 0,64)	
Valor p de CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel- Haenszel

Tempo até a primeira exacerbação

Os indivíduos que receberam 300 mg de mepolizumabe tiveram um aumento significativo no tempo até a primeira exacerbação de SHE em comparação com o placebo. O risco de primeira exacerbação de SHE durante o período de tratamento foi 66 % menor para indivíduos tratados com mepolizumabe em comparação com o placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC de 95 % 0,18, 0,67; $p = 0,002$).

Figura 3: Curva de Kaplan Meier para tempo para a primeira exacerbação de SHE





Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

Tabela 10: Resultados de outros desfechos secundários na população com Intenção de Tratamento (Estudo 200622)

	Mepolizumabe N = 54	Placebo N = 54
Exacerbações de SHE durante a semana 20 e até e incluindo a semana 32		
Indivíduos com ≥1 exacerbação de SHE ou que se retiraram do estudo (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95% CI)	0,33 (0,13,0,85)	
Valor p de CMH (não ajustado / ajustado) a	0,02 / 0,02	
Taxa de exacerbação SHE		
Taxa média estimada / ano	0,50	1,46
Razão de taxa (IC 95%)	0,34 (0,19, 0,63)	
Valor p de Wilcoxon (não ajustado / ajustado) a	0,002 / 0,02	
Alteração da linha de base na gravidade da fadiga com base no Inventário Breve de Fadiga (IBF) Item 3 (pior nível de fadiga durante as últimas 24 horas) na semana 32b		
Mudança média no item 3 do IBF	-0,66	0,32
Comparação (mepolizumabe vs. placebo) valor p (não ajustado / ajustado) a	0,036 / 0,036	

a valor p ajustado com base na hierarquia pré-especificada de terminais.

b Pacientes com dados faltantes incluídos com o pior valor observado.

CMH = Cochran-Mantel- Haenszel

SHE Extensão Aberta

Os pacientes elegíveis, incluindo 4 adolescentes que completaram o estudo 200622, continuaram em um estudo de extensão aberto de 20 semanas 205203 para investigar o perfil de segurança de longo prazo e fornecer dados adicionais sobre o benefício clínico do mepolizumabe em pacientes com SHE além de 32 semanas.

O efeito do tratamento com mepolizumabe na redução dos episódios de SHE observados durante o Estudo 200622 foi sustentado para indivíduos que continuaram o tratamento com mepolizumabe no estudo 205203, no qual 94% (47/50) dos pacientes não apresentaram uma exacerbação.

Durante a semana 16 a 20, 28% de todos os indivíduos com uma dose média de OCS da semana 0 a 4 > 0 mg / dia (prednisona ou equivalente) alcançaram uma redução média da dose diária de OCS de $\geq 50\%$. Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico do mepolizumabe é sustentado por 52 semanas e permite a redução do tratamento OCS em indivíduos com SHE.

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, κ) 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 da redução nas populações indicadas descritas a seguir foram observadas dentro de 4 semanas de tratamento e foram mantidas durante todo o período de tratamento.

Em pacientes com asma grave (adultos / adolescentes) após uma dose de 100 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas durante 32 e 52 semanas, respectivamente, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos para uma contagem média geométrica de 40 células / μ L. Isso corresponde a uma redução média geométrica de 84% e 79% em comparação ao placebo, respectivamente. Esta magnitude na redução de eosinófilos sanguíneos foi mantida em pacientes com asma grave (n=998) tratados por em média 2,8 anos (intervalos de 4 semanas a 4,5 anos) nos estudos abertos.

Em pacientes com RSCcPN, após uma dose de 100 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos a uma contagem média geométrica de 60 células / μ L, que corresponde a uma redução média geométrica de 83% em comparação com o placebo. Esta magnitude de redução foi observada dentro de 4 semanas de tratamento e foi mantida durante todo o período de tratamento.

Em pacientes com GEPA, após uma dose de 300 mg administrada SC a cada 4 semanas durante 52 semanas, os eosinófilos sanguíneos foram reduzidos para uma contagem média geométrica de 38 células/ μ L. Houve uma redução média geométrica de 83% comparada ao placebo.

Em pacientes com SHE, após uma dose de 300 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas por 32 semanas, os eosinófilos no sangue foram reduzidos a uma contagem média geométrica de 70 células/ μ L. Houve uma redução média geométrica de 92% em comparação com o placebo. Esta magnitude de redução foi mantida por mais 20 semanas em pacientes que continuaram o tratamento com mepolizumabe na extensão aberta.

Imunogenicidade

Em indivíduos com asma que receberam 100 mg de Nucala®, 15/260 (6%) e 6/196 (3%) dos indivíduos com asma e RSCcPN, respectivamente, desenvolveram anticorpos antimepolizumabe. Anticorpos neutralizantes foram detectados em 1 indivíduo com asma recebendo 100 mg de Nucala®. Os anticorpos



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

antimepolizumabe aumentaram ligeiramente (aproximadamente 20%) a depuração do mepolizumabe. Não houve evidência de uma correlação entre os títulos de anticorpos antimepolizumabe e a alteração no nível de eosinófilos. A relevância clínica da presença de anticorpos antimepolizumabe não é conhecida.

O perfil de imunogenicidade do mepolizumabe em pacientes com asma grave (n=998) tratados por em média 2.8 anos (intervalos de 4 semanas a 4.5 anos) em estudos abertos foi similar ao observado nos estudos controlados com placebo.

Em indivíduos com GEPA recebendo 300 mg de **Nucala**®, 1/68 (<2%) tinham anticorpos antimepolizumabe detectáveis. Não foram detectados anticorpos neutralizantes em nenhum indivíduo com GEPA.

Em pacientes adultos e adolescentes com SHE recebendo 300 mg de **Nucala**®, 1/53 (2%) tiveram anticorpos antimepolizumabe detectáveis. Nenhum anticorpo neutralizante foi detectado nos pacientes com SHE.

A frequência relatada de anticorpos antimepolizumabe pode subestimar a frequência real devido à menor sensibilidade do ensaio na presença de alta concentração de fármaco. Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados foram positivos para anticorpos para mepolizumabe em ensaios específicos. A incidência observada de positividade de anticorpos em um ensaio é altamente dependente de vários fatores, incluindo sensibilidade e especificidade do ensaio, metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente.

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. A farmacocinética do mepolizumabe foi consistente em indivíduos com asma grave, RSCcPN, GEPA ou SHE. Administração subcutânea de mepolizumabe 300 mg foi aproximadamente três vezes a exposição sistêmica de mepolizumabe 100 mg. No estudo de comparabilidade de farmacocinética conduzido em indivíduos saudáveis, após a administração de uma dose única subcutânea de 100 mg, a farmacocinética de **Nucala**® foi comparável entre as formulações.

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_{max}) 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.

Biotransformação

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.

População pediátrica

Existem dados farmacocinéticos limitados disponíveis na população pediátrica (59 indivíduos com esofagite eosinofílica, 55 indivíduos com asma eosinofílica refratária grave). A farmacocinética de mepolizumabe por via intravenosa foi avaliada por análise farmacocinética populacional num estudo pediátrico realizado em indivíduos com idades entre os 2 e os 17 anos com esofagite eosinofílica. A farmacocinética pediátrica foi amplamente previsível em adultos, após levar em consideração o peso corporal. A farmacocinética do mepolizumabe em adolescentes com asma grave eosinofílica refratária incluída nos estudos de fase 3 foi consistente com os adultos.

Pacientes idosos (≥65 anos)

Existem dados farmacocinéticos limitados disponíveis em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) em todos os estudos clínicos (N = 90). No entanto, na análise farmacocinética populacional, não houve indicações de um efeito da idade na farmacocinética do mepolizumabe na faixa etária de 12 a 82 anos.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos 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 foram conduzidos estudos formais para investigar o efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de mepolizumabe. Considerando-se que o mepolizumabe é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não restritas ao tecido hepático, é provável que as alterações da função hepática não tenham nenhum efeito sobre a eliminação do mepolizumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

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, *rash* (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 (ver tópico Toxicologia Reprodutiva - 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/fetal nem pós-parto (ver tópico Toxicologia Reprodutiva - Gravidez).

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 pulmonares, 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

Não foram realizados estudos formais sobre interações com Nucala®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

Proteger da luz. Armazenar no cartucho original até o uso.

A caneta aplicadora ou seringa preenchida pode ser removida da geladeira e mantida em caixa fechada por até 7 dias em temperatura ambiente (até 30°C), quando protegidas da luz. Descartar se permanecer fora da geladeira por mais de 7 dias.

A caneta aplicadora ou seringa preenchida deve ser administrada dentro de 8 horas após a abertura da embalagem. Descartar se não for administrada dentro de 8 horas.

A caneta aplicadora é composta de seringa de vidro tipo I de 1 ml, siliconizada, com agulha de aço inoxidável de 0,5 polegadas (12,7 mm), calibre 29, montada como um autoinjeter.

A seringa preenchida é composta de seringa de vidro tipo I de 1 ml, siliconizada, com agulha de aço inoxidável de 0,5 polegadas (12,7 mm), calibre 29, montada com uma proteção de agulha.

Nucala® é apresentado como solução límpida a opalescente, incolor a amarelo pálido a marrom pálido em uma caneta aplicadora ou seringa preenchida de uso único.

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.

Aspectos físicos/características organolépticas

Nucala® se apresenta como solução límpida a opalescente, incolor a amarelo pálido a marrom pálido.

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

Asma Eosinofílica Grave

Crianças de 6 a 11 anos de idade

A dose recomendada é de 40 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas.

A dose de 40 mg deve ser administrada usando Nucala® pó para solução injetável ou Nucala® solução injetável apresentado em seringa preenchida de 40 mg/0,4 mL.

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos

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

Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

Adultos

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

Granulomatose Eosinofílica com Poliangite (GEPA)

Adultos

A dose recomendada é de 300 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas . Os locais de injeção devem estar distantes ao menos 5 cm um do outro (ver seção Modo de usar).

Síndrome Hipereosinofílica (SHE)

Adultos e Adolescentes (com 12 anos ou mais)

A dose recomendada é de 300 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas. Os locais de injeção devem estar separados por pelo menos 5 cm de distância (ver seção Modo de usar).

Populações especiais

Crianças



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

A segurança e a eficácia do mepolizumabe não foi estabelecida em crianças com menos de 6 anos de idade.

Idosos (65 anos ou mais)

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Incompatibilidades

Não foram identificadas incompatibilidades.

Modo de usar

Nucala® caneta aplicadora ou seringa preenchida deve ser administrado apenas como uma injeção subcutânea.

Nucala® solução injetável 100 mg/mL apresentado em caneta aplicadora

Nucala® solução injetável 100 mg/mL pode ser auto administrado pelo paciente ou pelo cuidador se o seu profissional de saúde determinar que isso é apropriado e se o paciente ou o cuidador forem treinados em técnicas de injeção.

Para auto administração, os locais de injeção recomendados são o abdômen ou a coxa. O cuidador também pode injetar **Nucala®** no braço.

Nucala® solução injetável 40 mg/ 0,4 mL apresentado em seringa preenchida

Nucala® solução injetável 40 mg/mL deve ser administrado por um profissional de saúde ou cuidador. A administração por um cuidador pode ocorrer se um profissional de saúde determinar que é apropriado e o cuidador for treinado em técnicas de injeção.

Instruções detalhadas para administração subcutânea de **Nucala®** em caneta aplicadora ou seringa preenchida são fornecidas na bula do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas.

Lista tabelada de reações adversas

Um total de 896 adultos e 19 adolescentes com asma eosinofílica refratária grave recebeu uma dose subcutânea ou intravenosa de mepolizumabe durante três estudos clínicos controlados com placebo com 24 a 52 semanas de duração. A tabela a seguir apresenta as reações adversas dos dois estudos controlados com placebo em doentes tratados com mepolizumabe 100 mg por via subcutânea (n = 263).

O perfil de segurança do mepolizumabe em doentes com asma eosinofílica refratária grave (n = 998) tratados numa mediana de 2,8 anos (intervalo de 4 semanas a 4,5 anos) em estudos de extensão abertos foi semelhante ao observado nos estudos controlados por placebo.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório inferior Infecção do trato urinário Faringite	Comum
Distúrbios do sistema imunológico	Reações de hipersensibilidade (alérgicas sistêmicas) * Anafilaxia **	Comum Raro
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Congestão nasal	Comum
Problemas gastrointestinais	Dor abdominal superior	Comum
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eczema	Comum
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reações relacionadas à administração (não alérgica sistêmica) *** Reações no local da injeção Pirexia	Comum

Reações sistêmicas incluindo hipersensibilidade foram reportadas com uma incidência global comparável à do placebo. Para exemplos das manifestações associadas relatadas e uma descrição do tempo até o início, consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

** De relatórios espontâneos de pós-comercialização.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

*** As manifestações mais comuns associadas a relatos de reações relacionadas à administração sistêmica não alérgica foram erupção cutânea, rubor e mialgia; estas manifestações foram notificadas com pouca frequência e em <1% dos doentes a receber 100 mg de mepolizumabe por via subcutânea.

Descrição de reação adversa selecionada

Reações no local da injeção

Em 2 estudos controlados com placebo, a incidência de reações locais no local de injeção com mepolizumabe 100 mg subcutâneo e placebo foi de 8% e 3%, respectivamente. Estes eventos foram todos não graves, de intensidade leve a moderada e a maioria resolvida em poucos dias. As reações locais no local da injeção ocorreram principalmente no início do tratamento e nas primeiras 3 injeções com menos notificações de injeções subsequentes. As manifestações mais comuns relatadas com esses eventos incluíram dor, eritema, inchaço, coceira e sensação de queimação.

População pediátrica

Trinta e sete adolescentes (12-17 anos) foram incluídos em quatro estudos controlados por placebo (25 mepolizumabe tratados por via intravenosa ou subcutânea) com a duração de 24 a 52 semanas. Trinta e seis pacientes pediátricos (entre 6 e 11 anos) receberam mepolizumabe por via subcutânea em um estudo aberto por 12 semanas. Após uma interrupção do tratamento de 8 semanas, 30 destes doentes receberam mepolizumabe durante mais 52 semanas. O perfil de eventos adversos foi semelhante ao observado em adultos. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada.

GEPA

Dados de ensaios clínicos

Em um ensaio duplo-cego, controlado com placebo, em indivíduos com GEPA (300 mg de mepolizumabe, n = 68, placebo, n = 68), não foram identificadas reações adversas adicionais às notificadas nos estudos de asma grave.

Experiência em ensaios clínicos em Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite (GEPA)

Um total de 136 indivíduos com GEPA foram avaliados em um estudo randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, de 52 semanas de tratamento. Os indivíduos receberam 300 mg de Nucala® ou placebo por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas. Os indivíduos inscritos tinham um diagnóstico de GEPA por pelo menos 6 meses antes da inclusão com uma história de doença recidivante ou refratária e estavam em uma dosagem estável de prednisona oral ou prednisona maior ou igual a 7,5 mg/dia (mas não maior que 50 mg/dia) por pelo menos 4 semanas antes da inscrição (ver seção RESULTADOS DE EFICÁCIA). Dos indivíduos inscritos, 59% eram do sexo feminino, 92% eram brancos e as idades variaram de 20 a 71 anos. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada àquelas relatadas nos estudos de asma grave.

Reações sistêmicas, incluindo reações de hipersensibilidade

No ensaio de 52 semanas, a porcentagem de indivíduos que apresentaram reações sistêmicas (alérgicas e não alérgicas) foi de 1% no grupo placebo e 6% no grupo que recebeu 300 mg de Nucala®. Reações alérgicas / de hipersensibilidade sistêmica foram relatadas por 1% dos indivíduos no grupo placebo e 4% dos indivíduos no grupo que recebeu 300 mg de Nucala®. As manifestações de reações alérgicas / de hipersensibilidade sistêmicas relatadas no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® incluíram erupção cutânea, prurido, rubor, fadiga, hipertensão, sensação de calor no tronco e pescoço, extremidades frias, dispnéia e estridor. Reações não alérgicas sistêmicas foram relatadas por 1 (1%) sujeito no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® e nenhum indivíduo no grupo placebo. A manifestação de reações sistêmicas não alérgicas relatadas no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® foi angioedema. Metade das reações sistêmicas em indivíduos que receberam 300 mg de Nucala® (2/4) foram experimentadas no dia da dosagem.

Reações do Local de Injeção

Reações no local de injeção (por exemplo, dor, eritema, inchaço) ocorreram a uma taxa de 15% em indivíduos que receberam Nucala® em comparação com 13% em indivíduos que receberam placebo.

SHE

Em um estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo em indivíduos com SHE (300mg mepolizumabe (n=54, placebo =54), nenhuma reação adversa adicional foi identificada em relação àquelas relatadas para os estudos de asma grave. O perfil de segurança de mepolizumabe em pacientes com SHE (n=02) inscritos em um estudo de extensão aberto de 20 semanas foi semelhante ao perfil de segurança dos pacientes no estudo principal controlado por placebo.

RSCcPN

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 52 semanas em indivíduos com RSCcPN (100 mg mepolizumabe n = 206, placebo n = 201), nenhuma reação adversa adicional foi identificada àquelas relatadas nos estudos de asma grave.

Dados pós-comercialização

Adicionalmente às reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de Nucala®. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Esses eventos foram escolhidos para inclusão devido à sua gravidade, frequência de notificação ou conexão causal com Nucala® ou uma combinação desses fatores.

Desordens do sistema imune

Reações raras (≥1/10.000 a <1/1.000): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Nucala® Solução Injetável

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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.0107.0335

Produzido por: **Glaxo Operations UK Ltd.**

Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT
Reino Unido

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco



L1981_Nucala_sol_inj_GDS15

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
01/02/2018	0080235/18-2	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2015	0706936/15-7	1528 -PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	21/08/2017	Todos – bula aprovada no registro + alterações decorrentes da ampliação do prazo de validade do produto terminado	VP e VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			13/04/2017	0609894/17-1	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	21/08/2017			
07/06/2018	0455357/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2018	0301219/18-1	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	28/05/2018	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
29/01/2019	0085924/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2018	0989056/18-4	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	21/01/2019	VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			13/12/2018	1180802/18-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	21/01/2019			
09/08/2019	1954987193	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2019	0361802/19-1	1532 PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	05/08/2019	VPS 1-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			22/04/2019	0361823/19-4	1692 PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de uso	05/08/2019			

Histórico de Alteração de Bula

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
09/10/2019	2407688191	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/10/2019	2407688/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/10/2019	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
02/03/2021	0822868210	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/10/2020	3587058/20-3	1615- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	01/02/2020	VPS 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III-DIZERES LEGAIS VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
14/04/2021	1427976/21-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/04/2021	3322561/19-3	1928 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova forma farmacêutica	13/07/2020	Todos – bula aprovada na petição de inclusão da nova forma farmacêutica	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN

Histórico de Alteração de Bula

									APLIC + AGU
12/05/2021	1828967/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/10/2020	3587058/20-3	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	01/02/2021	VP 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VPS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU 100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
18/07/2022	4441258224	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2021	0735887/21-3	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	11/07/2022	VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USO 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU 100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

Histórico de Alteração de Bula

							III. DIZERES LEGAIS		
29/07/2022	4472109/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/07/2022	4472109/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/07/2022	VP APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO VP APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU
06/03/2023	0220844/23-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/05/2022	4238151/22-7	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	06/02/2023	VP 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU
13/09/2023	0969708/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/09/2023	3872224/21-1	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	04/07/2023	VP I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR VP I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE	VP e VPS	40 MG/ 0,4 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS + ADAPT + AGU
			31/05/2022	4238151/22-7	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	06/02/2023			

Histórico de Alteração de Bula

							MEDICAMENTO FUNCIONA? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		
23/09/2025	Não aplicável	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	<u>VPS</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – Dizeres Legais <u>VP</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU 100 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS + ADAPT + AGU 40 MG/ 0,4 ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS + ADAPT + AGU