

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de mépolizumab. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 100 mg de mépolizumab.

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre blanche lyophilisée.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nucala est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Nucala doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

La dose recommandée de mépolizumab est de 100 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Enfants âgés de 6 ans à 11 ans

La dose recommandée de mépolizumab est de 40 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Nucala est destiné à un traitement au long cours. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée par le médecin au minimum une fois par an, selon un rythme déterminé en fonction de la gravité de la maladie du patient et du niveau de contrôle des exacerbations.

Populations spécifiques

Population pédiatrique

La posologie de Nucala chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 ans à 17 ans) présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles a été déterminée sur la base de données limitées issues d'études d'efficacité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique et de résultats obtenus à partir de modélisation et de simulation (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Nucala doit être administré exclusivement par injection sous-cutanée par un professionnel de santé. L'injection peut se faire, soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Avant administration, la solution injectable sera reconstituée à partir de la poudre. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration.

Chaque flacon de Nucala doit être destiné à un patient unique, et toute solution non utilisée doit être jetée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

Nucala ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.

Des événements secondaires liés à l'asthme ou des exacerbations peuvent survenir pendant le traitement. Les patients doivent prendre un avis médical si leur asthme reste non contrôlé ou s'aggrave après l'instauration du traitement.

Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par Nucala. Si une réduction des doses de corticoïdes est envisagée, celle-ci doit être progressive et réalisée sous le contrôle d'un médecin.

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à l'administration

Des réactions systémiques immédiates et retardées, incluant des réactions d'hypersensibilité (telles que : anaphylaxie, urticaire, angioœdème, éruption cutanée, bronchospasme, hypotension), ont été observées à la suite de l'administration de Nucala. Ces réactions apparaissent généralement dans les

heures qui suivent l'administration, mais elles peuvent également survenir plus tardivement (en général après quelques jours). Ces réactions peuvent apparaître pour la première fois alors que le traitement a été initié depuis longtemps (voir rubrique 4.8).

Parasitoses

Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines helminthoses. Les patients présentant une infestation à helminthes doivent être traités avant l'initiation du traitement. En cas d'infestation parasitaire au cours du traitement par Nucala et d'échec au traitement antiparasitaire administré, un arrêt temporaire du traitement par Nucala doit être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes d'efflux et la fixation aux protéines ne sont pas impliqués dans l'élimination du mépolizumab. Une augmentation des concentrations en cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-6) a montré une action inhibitrice sur la formation des enzymes du CYP450 et des transporteurs de médicaments, liée à une interaction avec leurs récepteurs apparentés au niveau des hépatocytes. Néanmoins, l'augmentation des marqueurs pro-inflammatoires systémiques dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles est faible et aucune expression des récepteurs alpha IL-5 n'a été mise en évidence au niveau des hépatocytes. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses avec le mépolizumab est considéré comme peu probable.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du mépolizumab chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses).

Le mépolizumab traverse la barrière placentaire chez les singes. Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour le fœtus humain n'est pas connu.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Nucala au cours de la grossesse. L'administration de Nucala chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de donnée sur l'excrétion du mépolizumab dans le lait maternel. Toutefois, le mépolizumab a été retrouvé dans le lait de singes femelles *Cynomolgus* à des taux inférieurs à 0,5 % des concentrations plasmatiques.

La décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Nucala, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme qui allaite.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée concernant la fertilité chez les humains. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable d'un traitement anti-IL-5 sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nucala n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Adultes et adolescents

Lors des études cliniques menées chez des sujets atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies.

Tableau des effets indésirables

Un total de 896 sujets adultes et 19 adolescents présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles ont reçu au moins une dose de mépolizumab, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse, au cours de trois études cliniques contrôlées contre placebo conduites sur 24 à 52 semaines. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des deux études contrôlées contre placebo chez des patients ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée (n = 263).

La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe-organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection pulmonaire Infection urinaire Pharyngite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques)* Anaphylaxie**	Fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'administration (systémiques non-allergiques)*** Réactions locales au site d'injection Fièvre	Fréquent

* Des réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportées avec une incidence comparable à celle du placebo. Voir rubrique 4.4., exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

** Effet identifié dans le cadre des déclarations spontanées depuis la commercialisation.

*** Les réactions systémiques non-allergiques liées à l'administration les plus fréquemment rapportées ont été des éruptions cutanées, des bouffées vaso-motrices et des douleurs musculaires ; ces manifestations ont été rapportées peu fréquemment et chez <1 % des sujets ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée.

Description de certains effets indésirables

Réactions locales au site d'injection

Dans 2 études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence des réactions locales au site d'injection rapportée avec 100 mg de mépolizumab administré par voie sous-cutanée a été de 8 % et 3 % avec le placebo. Tous les événements rapportés étaient sans gravité, d'intensité légère à modérée et la majorité d'entre eux s'est résorbée en quelques jours. Les réactions locales au site d'injection sont survenues principalement à l'instauration du traitement et au cours des 3 premières injections ; ces réactions ont été moins fréquemment rapportées au cours des injections suivantes. Les manifestations les plus fréquemment rapportées au cours de ces réactions ont été douleur, érythème, gonflement, démangeaisons et sensation de brûlure.

Population pédiatrique

Sur un total de 37 adolescents (âgés de 12-17 ans) inclus dans quatre études d'une durée de 24 à 52 semaines, contrôlées contre placebo (25 patients traités par mépolizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée), et de 36 patients pédiatriques (âgés de 6-11 ans) recevant mépolizumab par voie sous-cutanée pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert non contrôlée, le profil d'événements indésirables était similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant un surdosage en mépolizumab.

Dans un essai clinique, des doses uniques allant jusqu'à 1 500 mg ont été administrées par voie intraveineuse à des patients atteints de syndrome hyperéosinophilique sans que soit mis en évidence une toxicité dose-dépendante.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en mépolizumab. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et être placé sous surveillance si nécessaire.

Une prise en charge complémentaire sera instaurée si elle est médicalement indiquée ou recommandée par les Centres Antipoison nationaux, le cas échéant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, autres médicaments systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires, Code ATC : R03DX09.

Mécanisme d'action

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), qui cible l'interleukine-5 (IL-5) humaine avec une affinité et une spécificité élevées. L'IL-5 est la principale cytokine intervenant dans la croissance et la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles. Le mépolizumab inhibe l'activité biologique de l'IL-5 à une concentration nanomolaire en bloquant la liaison de l'IL-5 à la chaîne alpha du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé sur la surface cellulaire des éosinophiles. Il inhibe ainsi la voie de signalisation de l'IL-5 et réduit la production et la durée de vie des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (adultes/adolescents), après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 100 mg de mépolizumab toutes les 4 semaines pendant 32 semaines, le taux moyen (moyenne géométrique) d'éosinophiles sanguins a été réduit de 290 cellules/ μ l à l'inclusion à 40 cellules/ μ l à la semaine 32 (n=182) ; avec une réduction de 84 % par rapport au placebo.

Chez des enfants âgés de 6 ans à 11 ans, présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles et recevant mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 12 semaines, la moyenne géométrique des taux d'éosinophiles sanguins est passée de 386 (à l'inclusion) à 42 cellules/ μ L (semaine 12) (n=22) après administration de 40 mg (pour un poids < 40 kg) et de 331 à 55 cellules/ μ L (n=10) après administration de 100 mg (pour un poids \geq 40 kg), avec une réduction par rapport aux taux à l'inclusion de respectivement 89 % et 83 %.

Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant, l'intensité de l'effet a été maintenue durant les 4 semaines du traitement.

Immunogénicité

Compte-tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et peptides utilisés en thérapeutique, des anticorps dirigés contre le mépolizumab peuvent apparaître suite au traitement. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, des taux d'anticorps anti-mépolizumab détectables ont été observés chez 15 adultes et adolescents sur 260 (6 %) traités à la dose de 100 mg par voie sous-cutanée et ce, après administration d'au moins une dose de mépolizumab. Chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans, présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles, des taux d'anticorps anti-mépolizumab ont été détectés chez 2/35 (6 %) d'entre eux après administration de 40 mg (pour un poids < 40 kg) ou de 100 mg (pour un poids \geq 40 kg) de mépolizumab et ce, après administration d'au moins une dose de mépolizumab. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez un sujet adulte. Les anticorps anti-mépolizumab n'ont pas eu d'impact notable sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du traitement chez la majorité des patients. Il n'a pas été établi de corrélation entre les taux d'anticorps et la variation du nombre d'éosinophiles circulants.

Efficacité clinique

L'efficacité du mépolizumab a été évaluée dans la population cible des patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles dans 3 études cliniques randomisées, en double aveugle et en groupes parallèles, conduites sur une période allant de 24 à 52 semaines et incluant des patients âgés d'au moins 12 ans. Ces patients présentaient soit un asthme dont les symptômes n'étaient pas contrôlés (au moins deux exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente) par leur traitement standard en cours, incluant au minimum des corticoïdes inhalés (CSI) à fortes doses et un ou plusieurs autre(s) traitement(s) de fond de l'asthme, soit un asthme corticodépendant. Les traitements de fond additionnels comprenaient les bêta₂-agonistes de longue durée d'action (LABA), les antileucotriènes, les antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA), la théophylline et les corticoïdes oraux.

Les deux études ayant évalué l'effet du traitement sur les exacerbations, MEA112997 et MEA115588, ont inclus un total de 1 192 patients, âgés de 49 ans en moyenne (allant de 12 à 82 ans), dont 60 % de femmes. La proportion de patients recevant des corticoïdes oraux en traitement de fond a été respectivement dans chaque étude de 31 % et 24 %. A l'inclusion, les patients devaient avoir eu au moins 2 épisodes d'exacerbation de l'asthme sévère au cours des 12 derniers mois nécessitant de recourir à un traitement par corticoïdes oraux ou systémiques et une fonction pulmonaire altérée (VEMS pré-bronchodilatateur < 80 % chez l'adulte et < 90 % chez l'adolescent). Le nombre moyen d'exacerbations rapportées au cours des 12 derniers mois était de 3,6 et le VEMS pré-bronchodilatateur moyen à l'inclusion était de 60 %. Les patients ont poursuivi leur traitement habituel de l'asthme tout au long des études.

L'étude ayant évalué la réduction des doses de corticoïdes oraux, MEA115575, a inclus un total de 135 patients, traités quotidiennement par des corticoïdes oraux (de 5 à 35 mg par jour) et des corticoïdes inhalés à fortes doses associés à un autre traitement de fond (55 % de femmes ; âge moyen 50 ans).

Étude de dose-efficacité MEA112997 (DREAM)

L'étude MEA112997, étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et en groupes parallèles, a été conduite sur 52 semaines chez 616 patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Le mépolizumab était administré par voie intraveineuse aux doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg. Une réduction significative des exacerbations cliniquement significatives de l'asthme (définies comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticoïdes oraux/systémiques et/ou une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences) a été observée par rapport au placebo (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Fréquence des exacerbations cliniquement significatives à la semaine 52 (analyse en intention de traiter)

	Mépilizumab par voie intraveineuse			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Taux annuel d'exacerbations	1,24	1,46	1,15	2,40
Pourcentage de réduction	48 %	39 %	52 %	
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,52 (0,39 - 0,69)	0,61 (0,46 - 0,81)	0,48 (0,36 - 0,64)	
Valeur de p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Étude MENSA sur la réduction des exacerbations (MEA115588)

L'étude MEA115588 était une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la tolérance du mépilizumab en traitement additionnel chez 576 patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles défini par un taux d'éosinophiles dans le sang périphérique supérieur ou égal à 150 cellules/ μ l à l'instauration du traitement ou supérieur ou égal à 300 cellules/ μ l au cours des 12 derniers mois.

Les traitements étudiés étaient 100 mg de mépilizumab par voie sous-cutanée, 75 mg de mépilizumab par voie intraveineuse ou le placebo, administrés une fois toutes les 4 semaines pendant 32 semaines. Le critère d'évaluation principal était la fréquence des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives. Une réduction statistiquement significative de la fréquence des exacerbations cliniquement significatives a été observée dans les deux bras de traitement mépilizumab par comparaison au placebo ($p < 0,001$). Le tableau 2 présente les résultats du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires dans le groupe traité par le mépilizumab par voie sous-cutanée et dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Résultats du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires à la semaine 32 dans la population en intention de traiter (MEA115588)

	Mépolizumab 100 mg (voie sous-cutanée) n = 194	Placebo n = 191
Critère d'évaluation principal		
Fréquence des exacerbations cliniquement significatives		
Taux annuel d'exacerbations	0,83	1,74
Pourcentage de réduction	53 %	-
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,47 (0,35 - 0,64)	
Valeur de p	< 0,001	
Critères d'évaluation secondaires		
Fréquence des exacerbations nécessitant des hospitalisations/consultations aux urgences		
Taux annuel d'exacerbations	0,08	0,20
Pourcentage de réduction	61 %	-
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,39 (0,18 - 0,83)	
Valeur de p	0,015	
Fréquence des exacerbations nécessitant une hospitalisation		
Taux annuel d'exacerbations	0,03	0,10
Pourcentage de réduction	69 %	-
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,31 (0,11 - 0,91)	
Valeur de p	0,034	
VEMS pré-bronchodilatateur (ml) à la semaine 32		
Valeur à l'inclusion (écart-type)	1 730 (659)	1 860 (631)
Changement moyen par rapport à la valeur initiale (écart-type)	183 (31)	86 (31)
Différence (mépolizumab vs placebo)	98	
IC à 95 %	(11 - 184)	
Valeur de p	0,028	
Score du questionnaire respiratoire de Saint George (SGRQ) à la semaine 32		
Valeur à l'inclusion (écart-type)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Changement moyen du score par rapport à la valeur initiale (écart-type)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Différence (mépolizumab vs placebo)	-7,0	
IC à 95 %	(-10,2 - -3,8)	
Valeur de p	< 0,001	

Réduction du taux d'exacerbations en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion

Le tableau 3 présente les résultats d'une analyse groupée des deux études évaluant l'effet sur les exacerbations (MEA112997 et MEA115588) en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion. Le taux d'exacerbations dans le groupe placebo a augmenté avec l'augmentation du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion. Avec le mépolizumab, la réduction du taux d'exacerbations a été plus importante chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins plus élevé.

Table 3 : Analyse groupée du taux d'exacerbations cliniquement significatives en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion chez les patients ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles

	Mépolizumab 75 mg IV/100 mg SC n=538	Placebo n=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cellules/μl		
n	123	66
Taux annuel d'exacerbations	1,16	1,73
Mépolizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,67 (0,46 - 0,98)	---
150 à <300 cellules/μl		
n	139	86
Taux annuel d'exacerbations	1,01	1,41
Mépolizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,72 (0,47 - 1,10)	---
300 à <500 cellules/μl		
n	109	76
Taux annuel d'exacerbations	1,02	1,64
Mépolizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,62 (0,41 - 0,93)	---
\geq500 cells/μL		
n	162	116
Taux annuel d'exacerbations	0,67	2,49
Mépolizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,27 (0,19 - 0,37)	---

Étude sur la réduction des corticoïdes oraux MEA115575 (SIRIUS)

L'étude MEA115575 a évalué chez des patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles, l'effet de 100 mg de mépolizumab administré par voie sous-cutanée sur la réduction du besoin de recourir à un traitement de fond par des corticoïdes oraux, tout en maintenant le contrôle de l'asthme. Les patients présentaient un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu$ l à l'inclusion ou $\geq 300/\mu$ l dans les 12 mois précédant la sélection. Les patients ont reçu soit un traitement par mépolizumab, soit par placebo, une fois toutes les 4 semaines pendant la période de traitement. Les patients ont poursuivi leur traitement préexistant de l'asthme au cours de l'étude, à l'exception de leur dose de corticoïdes oraux qui était réduite progressivement toutes les 4 semaines pendant la phase de réduction des corticoïdes oraux (semaines 4 à 20) et ceci tant que l'asthme restait contrôlé.

Un total de 135 patients a été inclus (âge moyen 50 ans, 55 % de femmes) dont 48 % avaient reçu une corticothérapie orale pendant au moins 5 ans. La dose moyenne de prednisone (ou équivalent) à l'inclusion était d'environ 13 mg par jour.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux (semaines 20 à 24) atteint tout en maintenant le contrôle de l'asthme selon des catégories de réduction de doses définies (voir le tableau 4). Les catégories ont été prédéfinies par des intervalles de pourcentage de réduction allant de 90-100 % de réduction jusqu'à aucune réduction de la dose de prednisone, à partir de la fin de la phase d'optimisation. La différence entre le mépolizumab et le placebo a été statistiquement significative (p=0,008).

Tableau 4 : Résultats du critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires de l'étude MEA115575

	Population en intention de traiter	
	Mépolizumab 100 mg (voie sous-cutanée) n = 69	Placebo n = 66
Critère d'évaluation principal		
Pourcentage de réduction de la dose des corticoïdes oraux par rapport à la valeur initiale (semaines 20 à 24)		
90 % à 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % à < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % à < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % à < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Aucune réduction des corticoïdes oraux / asthme non contrôlé / arrêt du traitement	25 (36 %)	37 (56 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	2,39 (1,25 - 4,56)	
Valeur de p	0,008	
Critères d'évaluation secondaires (semaines 20 à 24)		
Réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux jusqu'à 0 mg/jour	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	1,67 (0,49 - 5,75)	
Valeur de p	0,414	
Réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux jusqu'à ≤ 5 mg/jour	37 (54 %)	21 (32 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	2,45 (1,12 - 5,37)	
Valeur de p	0,025	
% médian de réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux par rapport à la valeur initiale (IC à 95 %)	50,0 (20,0 - 75,0)	0,0 (-20,0 - 33,3)
Différence médiane (IC à 95 %)	-30,0 (-66,7 - 0,0)	
Valeur de p	0,007	

Population pédiatrique

Asthme sévère réfractaire à éosinophiles

34 adolescents (âgés de 12 ans à 17 ans) ont été inclus dans l'étude MEA115588 et dans l'étude en double-aveugle contrôlée contre placebo 200862. Sur ces 34 patients, 12 ont reçu le placebo, 9 ont reçu 75 mg de mépôlizumab par voie intraveineuse et 13 ont reçu 100 mg de mépôlizumab par voie sous-cutanée. Une analyse combinée de ces études a montré une réduction cliniquement significative de 40 % des exacerbations chez les adolescents traités par mépôlizumab par rapport à ceux recevant le placebo (ratio 0,60 ; IC 95 % : 0,17 ; 2,10).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du mépôlizumab administré par voie sous-cutanée à des patients asthmatiques apparaît linéaire pour des doses comprises entre 12,5 mg et 250 mg.

Absorption

Après administration sous-cutanée à des sujets sains ou à des patients asthmatiques, le mépôlizumab a été absorbé lentement, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) compris entre 4 et 8 jours.

Après une injection unique par voie sous-cutanée soit au niveau de l'abdomen, soit au niveau de la cuisse ou du bras de sujets sains, la biodisponibilité absolue du mépôlizumab a été respectivement de 64 %, 71 % et 75 %. Chez les patients asthmatiques, la biodisponibilité absolue du mépôlizumab administré par voie sous-cutanée au niveau du bras a été comprise entre 74 % et 80 %.

L'administration sous-cutanée de doses répétée toutes les 4 semaines entraîne une accumulation de l'exposition environ deux fois plus élevée à l'état d'équilibre.

Distribution

Après une injection unique par voie intraveineuse chez des patients asthmatiques, le mépôlizumab se répartit dans un volume moyen de distribution compris entre 55 et 85 ml/kg.

Biotransformation

Le mépôlizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé. Il est dégradé par des enzymes protéolytiques réparties dans tout l'organisme et ne se limitant pas au tissu hépatique.

Élimination

Après une injection unique par voie intraveineuse chez des patients asthmatiques, la clairance (Cl) systémique moyenne a été comprise entre 1,9 et 3,3 ml/jour/kg, avec une demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 20 jours. La demi-vie terminale moyenne après une injection sous-cutanée de mépôlizumab a été comprise entre 16 et 22 jours. La clairance systémique estimée du mépôlizumab dans l'analyse de pharmacocinétique de population a été de 3,1 ml/jour/kg.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques disponibles dans la population pédiatrique sont limitées (59 sujets ayant une oesophagite à éosinophiles, 55 sujets ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles). Les paramètres pharmacocinétiques du mépôlizumab administré par voie intraveineuse ont été évalués au cours d'une analyse de pharmacocinétique de population chez des sujets âgés de 2 à 17 ans ayant une

oesophagite à éosinophiles. Les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été largement prévisibles au regard de ceux de l'adulte après prise en compte du poids corporel. Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab chez les adolescents ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles, inclus dans les études de phase III, avaient le même profil que celui observé chez l'adulte (voir rubrique 4.2).

Dans une étude de 12 semaines en ouvert et non-contrôlée, la pharmacocinétique du mépolizumab administré par voie sous-cutanée a été étudiée chez des patients pédiatriques âgés de 6 ans à 11 ans, présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques concordaient avec celles observées chez l'adulte et l'adolescent, après ajustement sur le poids et la biodisponibilité. Chez 76 % des patients étudiés, la biodisponibilité sous-cutanée absolue semble être identique à celle observée chez l'adulte et l'adolescent. L'exposition systémique après administration sous-cutanée de soit 40 mg (pour un poids < 40 kg), soit 100 mg (pour un poids ≥ 40 kg) était de 1,32 et 1,97 fois celle observée chez l'adulte avec la dose de 100 mg. L'étude par modélisation pharmacocinétique et par simulation d'une dose de 40 mg de mépolizumab administrée par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines chez des enfants de 6 ans à 11 ans, dans une tranche de poids corporel de 15 à 70 kg suggère que l'exposition systémique obtenue avec ce schéma posologique se maintiendrait en moyenne dans les 38 % de celle observée chez l'adulte avec une dose de 100 mg. Ce schéma posologique a été considéré comme acceptable compte-tenu du large index thérapeutique du mépolizumab.

Populations spécifiques

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les données pharmacocinétiques disponibles chez les patients âgés (≥ 65 ans) dans l'ensemble des études cliniques sont limitées (n=90). Cependant, l'analyse de pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet de l'âge sur la pharmacocinétique du mépolizumab dans la tranche d'âge 12-82 ans.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique visant à évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du mépolizumab n'a été conduite. Au vu des analyses de pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'apparaît nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min. Les données disponibles sont limitées pour les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique visant à évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du mépolizumab n'a été conduite. Le mépolizumab étant dégradé par des enzymes protéolytiques réparties dans tout l'organisme et ne se limitant pas au tissu hépatique, il est peu probable que des modifications de la fonction hépatique aient un retentissement sur l'élimination du mépolizumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le mépolizumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénéicité n'a été menée.

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicologie après administration répétée chez le singe, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'administration intraveineuse et sous-cutanée à des singes a été associée à une réduction des taux d'éosinophiles dans le sang périphérique et les poumons, sans effet toxicologique.

Les éosinophiles sont supposés être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines parasitoses. Des études menées chez des souris traitées par des anticorps anti-IL-5 ou génétiquement déficientes en IL-5 ou en éosinophiles n'ont montré aucune difficulté à lutter contre des parasitoses. La pertinence de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

Fertilité

Aucun trouble de la fertilité n'a été observé dans l'étude de toxicité sur la fertilité et sur la reproduction générale menée chez la souris avec un anticorps analogue inhibant l'IL-5 de la souris. Cette étude n'incluait pas d'évaluation sur la portée ni d'évaluation fonctionnelle sur la progéniture.

Grossesse

Chez le singe, le mépolizumab n'a eu aucun impact sur la grossesse ou sur le développement embryonnaire/fœtal et postnatal (y compris sur la fonction immunitaire) de la progéniture. Aucune recherche de malformations internes ou squelettiques n'a été réalisée. Les données obtenues chez le singe *Cynomolgus* montrent que le mépolizumab a traversé le placenta. Les concentrations en mépolizumab observées dans la progéniture étaient environ 1,2 à 2,4 fois supérieures à celles observées chez les mères pendant plusieurs mois après la mise bas, sans impact délétère sur le système immunitaire de la progéniture.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après reconstitution

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 8 heures lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement, à moins que les modalités de reconstitution excluent totalement tout risque de contamination microbiologique. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 ml en verre transparent incolore de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl serti d'une bague en aluminium gris dotée d'un opercule en plastique, contenant 100 mg de poudre pour solution injectable.

Présentations :

1 flacon

Conditionnement multiple contenant 3 flacons (3 boîtes de 1 flacon)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Nucala ne contenant pas de conservateur, la reconstitution doit être réalisée en respectant les règles d'asepsie.

Instructions concernant la reconstitution de chaque flacon

1. **Reconstituer le contenu du flacon avec 1,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables** en utilisant de préférence une seringue graduée de 2 à 3 ml et une aiguille de calibre 21 gauges. Le jet d'eau stérile doit être orienté à la verticale au centre du lyophilisat. Garder le flacon à température ambiante pendant la reconstitution, remuer doucement le flacon en réalisant un mouvement circulaire pendant 10 secondes toutes les 15 secondes jusqu'à dissolution de la poudre.

*Remarque : la solution reconstituée **ne doit pas être secouée** pendant la procédure de reconstitution, car cela risque d'entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit. La reconstitution est habituellement terminée dans les 5 minutes qui suivent l'ajout d'eau stérile, mais un temps plus long peut être nécessaire.*

2. Si un dispositif mécanique (agitateur) est utilisé pour reconstituer Nucala, la reconstitution peut être obtenue avec une vitesse de rotation de 450 tours/min pendant une durée maximale de 10 minutes. Il est également possible d'appliquer une vitesse de rotation de 1 000 tours/min pendant une durée maximale de 5 minutes.
3. Après la reconstitution, une inspection visuelle de Nucala doit être réalisée afin de chercher la présence de particules et de vérifier la limpidité de la solution avant utilisation. La solution reconstituée doit être transparente à opalescente et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans particules visibles. De petites bulles d'air peuvent cependant se former et sont acceptables. Une solution contenant des particules ou ayant un aspect trouble ou laiteux ne doit pas être utilisée.
4. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être :
 - Conservée à l'abri de la lumière
 - Conservée à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas être congelée
 - Éliminée si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures qui suivent la reconstitution

Instructions concernant l'administration d'une dose de 100 mg

1. Pour l'injection sous-cutanée, il est recommandé d'utiliser une seringue graduée de 1 ml en polypropylène munie d'une aiguille à usage unique de 13 mm (0,5 pouce) et de calibre 21 à 27 gauges.

2. Juste avant l'administration, prélever 1 ml de la solution reconstituée de Nucala. Ne pas secouer la solution reconstituée pendant la procédure de reconstitution, car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit.
3. Administrer 1 ml de solution injectable (équivalent à 100 mg de mépolizumab) par voie sous-cutanée soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Instructions pour l'administration d'une dose de 40 mg

1. Pour l'injection sous-cutanée, il est recommandé d'utiliser une seringue graduée de 1 ml en polypropylène munie d'une aiguille à usage unique de 13 mm (0,5 pouce) et de calibre 21 à 27 gauges.
2. Juste avant l'administration, prélever 0,4 ml de la solution reconstituée de Nucala. Ne pas secouer la solution reconstituée pendant la procédure de reconstitution car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit. Jeter le reste de la solution.
3. Administrer 0,4 mL de solution injectable (équivalent à 40 mg de mépolizumab) par voie sous-cutanée soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1043/001

EU/1/15/1043/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 2 décembre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
Etats-Unis

Ou

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (CONDITIONNEMENT UNITAIRE - AVEC CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable
mépilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de mépolizumab (100 mg/ml après reconstitution)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté et polysorbate 80

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration par voie sous-cutanée après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1043/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure le Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAIN

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT MULTIPLE (3 BOITES DE 1 FLACON – AVEC CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable
mépolizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de mépolizumab (100 mg/ml après reconstitution)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté et polysorbate 80

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
Conditionnement multiple : 3 flacons (3 boîtes de 1 flacon)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration par voie sous-cutanée après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1043/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAIN

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI (CONDITIONNEMENT MULTIPLE SEULEMENT - SANS CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable
mépilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de mépilizumab (100 mg/ml après reconstitution)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté et polysorbate 80

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
Poudre pour solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration par voie sous-cutanée après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1043/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure le Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAIN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable
mépolizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable mépilizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Nucala et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nucala ?
3. Comment utiliser Nucala ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nucala ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

Instructions détaillées concernant l'utilisation

1. Qu'est-ce que Nucala et dans quel cas est-il utilisé ?

Nucala contient une substance active appelée **mépilizumab**, un *anticorps monoclonal*, qui est une forme de protéine qui reconnaît une substance cible spécifique dans le corps. Il est utilisé pour traiter l'**asthme sévère** chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans et plus.

Certaines personnes présentant un asthme sévère ont un nombre trop élevé d'*éosinophiles* (une catégorie de globules blancs) dans le sang et les poumons. Cette forme d'asthme est appelée *asthme à éosinophiles* - type d'asthme pouvant être traité par Nucala.

Nucala peut réduire le nombre de crises d'asthme, si vous ou l'enfant recevant ce médicament, prenez déjà des médicaments tels que des traitements inhalés à forte dose mais que votre asthme reste mal contrôlé malgré ces médicaments.

Si vous prenez des *corticoïdes oraux*, Nucala peut également aider à diminuer la dose quotidienne nécessaire pour contrôler votre asthme.

Le mépilizumab, la substance active de Nucala, agit en bloquant une protéine particulière appelée *l'interleukine-5* ce qui a pour effet de limiter la quantité d'éosinophiles que produit la moelle osseuse et de réduire le nombre d'éosinophiles dans la circulation sanguine et dans les poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nucala ?

N'utilisez jamais Nucala :

- si vous êtes **allergique** au mépolizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

→ **Vérifiez auprès de votre médecin** si vous pensez être dans ce cas.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Aggravation de l'asthme

Certaines personnes peuvent développer des effets indésirables en rapport avec l'asthme ou voir leur asthme s'aggraver pendant leur traitement par Nucala.

→ **Informez votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous ne parvenez toujours pas à contrôler votre asthme, ou s'il s'aggrave, après avoir commencé votre traitement par Nucala.

Réactions allergiques et réactions au site d'injection

Les médicaments de ce type (*anticorps monoclonaux*) peuvent provoquer des réactions allergiques sévères lorsqu'ils sont injectés dans le corps (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Si vous pensez avoir déjà eu une réaction de ce type à la suite d'une injection ou la prise d'un médicament :

→ **Informez-en votre médecin avant l'injection de Nucala.**

Infections parasitaires

Nucala peut réduire votre résistance aux infections causées par certains parasites. Si vous avez une infection parasitaire, celle-ci devra être traitée avant de pouvoir commencer votre traitement par Nucala. Si vous vivez dans une région où les infections parasitaires sont fréquentes, ou si vous devez voyager vers de telles destinations :

→ **Demandez conseil à votre médecin.**

Enfants

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les **enfants âgés de moins de 6 ans**.

Autres médicaments et Nucala

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme

✗ **N'arrêtez pas brusquement** de prendre les médicaments que vous prenez quotidiennement en prévention contre votre asthme après avoir commencé votre traitement par Nucala. Ces médicaments (en particulier ceux appelés *corticoïdes*) doivent être diminués progressivement, sous la surveillance directe de votre médecin et en fonction de votre réponse au traitement par Nucala.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, **demandez conseil à votre médecin** avant de prendre ce médicament.

Le passage des composants de Nucala dans le lait maternel n'est pas connu. **Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin** avant l'injection de Nucala.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que les effets indésirables éventuels de Nucala altèrent votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Nucala ?

Nucala vous est administré par une injection juste sous la peau (voie sous-cutanée) réalisée par un médecin, un/e infirmier/ère ou un professionnel de santé.

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

La dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent est de 100 mg, soit une injection toutes les 4 semaines.

Enfants âgés de 6 ans à 11 ans

La dose recommandée est de 40 mg, soit une injection toutes les 4 semaines.

En cas d'omission d'une dose de Nucala

Contactez votre médecin ou l'hôpital le plus rapidement possible afin de prendre un nouveau rendez-vous.

Arrêt du traitement par Nucala

N'arrêtez pas le traitement par Nucala, sauf si votre médecin vous le recommande. Le fait d'interrompre ou d'arrêter le traitement par Nucala peut entraîner le retour de vos symptômes et des crises d'asthme.

Si les symptômes de l'asthme s'aggravent alors que vous recevez des injections de Nucala

→ Appelez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Nucala sont généralement légers à modérés, mais peuvent occasionnellement être graves.

Réactions allergiques

Certaines personnes peuvent avoir des réactions allergiques ou de type allergique. Ces réactions peuvent être fréquentes (elles peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 10**). Elles surviennent généralement dans les minutes ou les heures suivant l'injection, mais parfois, les symptômes peuvent n'apparaître que plusieurs jours après l'injection.

Les symptômes peuvent inclure :

- oppression thoracique, toux, difficulté à respirer,
 - évanouissements, vertiges, étourdissements (dus à une chute de la pression artérielle),
 - gonflement au niveau des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la bouche,
 - urticaire,
 - éruption cutanée.
- **Consultez immédiatement un médecin** si vous (ou l'enfant recevant ce traitement) suspectez une réaction de ce type.

Si vous (ou l'enfant recevant ce traitement) pensez avoir déjà eu une réaction de ce type à la suite d'une injection ou de la prise d'un médicament,

➔ Informez-en votre médecin avant que Nucala ne vous soit administré.

Les autres effets indésirables incluent :

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent affecter **plus d'1 personne sur 10** :

- maux de tête

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- infection respiratoire dont les symptômes peuvent inclure toux et fièvre,
- infection urinaire (présence de sang dans les urines, mictions douloureuses et fréquentes, fièvre, douleur dans le bas du dos),
- douleur abdominale haute (mal à l'estomac ou sensation de gêne au niveau de la partie supérieure de l'estomac),
- fièvre,
- eczéma (plaques rouges sur la peau accompagnées de démangeaisons),
- réaction au site d'injection (douleur, rougeur, gonflement, démangeaisons et sensation de brûlure de la peau à proximité de l'endroit où l'injection a été réalisée),
- douleurs au niveau du dos,
- pharyngite (mal de gorge),
- congestion nasale (sensation de nez bouché).

Effets indésirables rares

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 1000** :

- réactions allergiques sévères (*anaphylaxie*).

➔ **Contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous constatez l'un de ces symptômes.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nucala ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Nucala après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte (après EXP). La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nucala

La substance active est le mépolizumab. Chaque flacon contient 100 mg de mépolizumab.
Après reconstitution, chaque ml de solution contient 100 mg de mépolizumab.

Les autres composants sont le saccharose, le phosphate de sodium dibasique heptahydraté et le polysorbate 80.

Qu'est-ce que Nucala et contenu de l'emballage extérieur

Nucala est une poudre blanche lyophilisée, conditionnée dans un flacon en verre transparent incolore avec un bouchon en caoutchouc.

Nucala est disponible en boîte de 1 flacon ou en conditionnement multiple contenant 3 flacons individuels.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Irlande

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксосмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions détaillées concernant l'utilisation et la manipulation, la reconstitution et l'administration

Nucala se présente sous forme de poudre blanche lyophilisée, dans un flacon pour injection sous-cutanée à usage unique. Nucala ne contient aucun conservateur, la reconstitution doit donc être réalisée en respectant les règles d'asepsie.

Après reconstitution, la concentration en mépolizumab de Nucala sera de 100 mg/ml. La solution injectable peut être conservée à une température comprise entre 2°C et 30°C pendant 8 heures maximum. Tout concentré ou solution non utilisé(e) après 8 heures devra être éliminé(e).

Le nom de marque (Nucala) et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistré dans le dossier du patient.

Instructions concernant la reconstitution de chaque flacon

1. **Reconstituer le contenu du flacon avec 1,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables** en utilisant de préférence une seringue graduée de 2 à 3 ml et une aiguille de calibre 21 gauges. Le jet d'eau stérile doit être orienté à la verticale au centre du lyophilisat. Garder le flacon à température ambiante pendant la reconstitution, remuer doucement le flacon en réalisant un mouvement circulaire pendant 10 secondes toutes les 15 secondes jusqu'à dissolution de la poudre.

*Remarque : la solution reconstituée **ne doit pas être secouée** pendant la procédure de reconstitution, car cela risque d'entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit. La reconstitution est habituellement terminée dans les 5 minutes qui suivent l'ajout d'eau stérile, mais un temps plus long peut être nécessaire.*

2. Si un dispositif mécanique (agitateur) est utilisé pour reconstituer Nucala, la reconstitution peut être obtenue avec une vitesse de rotation de 450 tours/min pendant une durée maximale de 10 minutes. Il est également possible d'appliquer une vitesse de rotation de 1 000 tours/min pendant une durée maximale de 5 minutes.
3. Après la reconstitution, une inspection visuelle de Nucala doit être réalisée afin de chercher la présence de particules et de vérifier la limpidité de la solution avant utilisation. La solution reconstituée doit être transparente à opalescente et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans particules visibles. De petites bulles d'air peuvent cependant se former et sont acceptables. Une solution contenant des particules ou ayant un aspect trouble ou laiteux ne doit pas être utilisée.
4. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être :
 - Conservée à l'abri de la lumière
 - Conservée à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas être congelée
 - Éliminée si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures qui suivent la reconstitution

Instructions concernant l'administration d'une dose de 100 mg

1. Pour l'injection sous-cutanée, il est recommandé d'utiliser une seringue graduée de 1 ml en polypropylène munie d'une aiguille à usage unique de 13 mm (0,5 pouce) et de calibre 21 à 27 gauges.
2. Juste avant l'administration, prélever 1 ml de la solution reconstituée de Nucala. Ne pas secouer la solution reconstituée pendant la procédure de reconstitution, car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit.
3. Administrer 1 ml de solution injectable (équivalent à 100 mg de mépolizumab) par voie sous-cutanée soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Instructions pour l'administration d'une dose de 40 mg

1. Pour l'injection sous-cutanée, il est recommandé d'utiliser une seringue graduée de 1 ml en polypropylène munie d'une aiguille à usage unique de 13 mm (0,5 pouce) et de calibre 21 à 27 gauges.
2. Juste avant l'administration, prélever 0,4 ml de la solution reconstituée de Nucala. Ne pas secouer la solution reconstituée pendant la procédure de reconstitution, car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit. Jeter le reste de la solution.
3. Administrer 0,4 mL de solution injectable (équivalent à 40 mg de mépolizumab) par voie sous-cutanée, soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.