

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli.  
Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie.  
Nucala 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

### Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

### Nucala 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 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**

Solution injectable (injection)

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle ou brun pâle.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Asthme sévère à éosinophiles

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).

#### Polypose naso-sinusienne

Nucala est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

#### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Nucala est indiqué chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

## Syndrome hyperéosinophilique

Nucala est indiqué, en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable (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 ou de la polypose naso-sinusienne ou de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou du syndrome hyperéosinophilique .

#### Posologie

##### *Asthme sévère à éosinophiles*

###### *Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus*

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

###### *Enfants âgés de 6 à 11 ans*

La dose recommandée de mepolizumab 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.

##### *Polypose naso-sinusienne*

###### *Adultes*

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

Nucala est destiné à un traitement au long cours. Des traitements alternatifs peuvent être envisagés chez les patients chez qui aucune réponse au traitement n'est observé après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines.

##### *Granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

###### *Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus*

La dose recommandée de mepolizumab est de 300 mg, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

La posologie de mepolizumab chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite a été déterminée par des modélisations et des données issues de simulation (voir rubrique 5.2).

### Enfants âgés de 6 à 11 ans pesant $\geq 40$ kg

La dose recommandée de mépolizumab est de 200 mg, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

### Enfants âgés de 6 à 11 ans pesant $< 40$ kg

La dose recommandée de mépolizumab est de 100 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 et de l'amélioration du contrôle des symptômes.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez les patients qui développent des manifestations de granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant le pronostic vital compte tenu du fait que, Nucala n'a pas été étudié dans cette population.

### Syndrome hyperéosinophilique

#### *Adultes*

La dose recommandée de mépolizumab est de 300 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 symptômes.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez les patients qui développent des manifestations de syndrome hyperéosinophilique menaçant le pronostic vital compte tenu du fait que, Nucala n'a pas été étudié dans cette population.

### Populations spécifiques

#### *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).

#### *Population pédiatrique*

### Asthme sévère à éosinophiles

Enfants âgés de 6 ans à 11 ans

Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable et 40 mg, solution injectable en seringue préremplie sont appropriées pour l'administration dans cette population.

Nucala 100 mg solution injectable en stylo prérempli et 100 mg solution injectable en seringue préremplie ne sont pas indiqués pour l'administration dans cette tranche d'âge.

Enfants âgés de moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité du mépolizumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établis. Aucune donnée n'est disponible.

*Polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans*

La sécurité et l'efficacité du mépolizumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans présentant une polypose naso-sinusienne n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

*Granulomatose éosinophilique avec polyangéite chez les enfants âgés de moins de 6 ans*

La sécurité et l'efficacité de mépolizumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans. Aucune donnée n'est disponible.

*Syndrome hyperéosinophilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans*

La sécurité et l'efficacité du mépolizumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établis.

Les données disponibles actuellement sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

*Nucala 100 mg solution injectable en stylo prérempli ou en seringue préremplie*

Le stylo prérempli ou la seringue préremplie doivent être utilisés seulement pour l'injection sous-cutanée.

Nucala peut être auto-administré par le patient ou administré par un aidant sauf avis contraire du médecin prescripteur et sous réserve que le patient ou l'aidant soient formés aux techniques d'injection.

Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans, l'administration doit être faite par un professionnel de santé ou un aidant formé à la technique d'injection.

En cas d'auto-administration, les sites d'injection recommandés sont l'abdomen ou la cuisse. Un aidant peut également injecter Nucala dans la partie supérieure du bras.

Dans le cas d'une dose nécessitant plus d'une injection, il est recommandé que les injections soient espacées d'au moins 5 cm.

Des instructions détaillées concernant l'administration par voie sous-cutanée de Nucala en stylo prérempli ou seringue préremplie sont disponibles dans les instructions d'utilisation de la notice.

*Nucala 40 mg solution injectable en seringue préremplie*

La seringue préremplie doit être utilisée seulement pour l'injection sous-cutanée.

Nucala doit être administré par un professionnel de santé ou un aidant. Il peut être administré par un aidant sauf avis contraire du médecin prescripteur et sous réserve que l'aidant soit formé aux techniques d'injection.

Les sites d'injections recommandés sont la partie supérieure du bras, l'abdomen ou la cuisse.

Des instructions détaillées concernant l'administration par voie sous-cutanée de Nucala en seringue préremplie sont disponibles dans les instructions d'utilisation de la notice.

### **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**

#### Traçabilité

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

#### Exacerbations d'asthme

Le mépolizumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës d'asthme.

Des symptômes 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.

#### Corticoïdes

Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par mépolizumab. 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 mépolizumab. 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).

En cas de réaction d'hypersensibilité, un traitement approprié adapté au contexte clinique doit être initié.

#### 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 mépolizumab et d'échec au traitement antiparasitaire administré, un arrêt temporaire du traitement doit être envisagé.

#### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant un organe ou le pronostic vital

Nucala n'a pas été étudié chez les patients avec des manifestations de granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant un organe ou le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

## Syndrome hyperéosinophilique menaçant le pronostic vital

Nucala n'a pas été étudié chez les patients avec des manifestations de syndrome hyperéosinophilique menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.2)

## Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour une dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **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 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

##### *Asthme sévère à éosinophiles*

Lors des études contrôlées contre placebo menées chez des patients adultes adolescents atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (20%), réactions au site d'injection (8%) et dorsalgies (6%).

##### *Polypose naso-sinusienne*

Lors d'une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de polypose naso-sinusienne, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (18%) et dorsalgies (7%).

##### *Granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

Lors d'une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (32 %), réactions au site d'injection (15 %) et dorsalgies (13 %). Des réactions d'hypersensibilité/systémiques allergiques ont été rapportées par 4% de patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

##### *Syndrome hyperéosinophilique*

Lors d'une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de SHE, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (13%), infections des voies urinaires (9%), réactions au site d'injection et fièvre (7% chacun).

##### Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés : chez des patients traités par 100 mg de mepolizumab par voie sous cutanée (SC) (n=263) au cours des études contrôlées contre placebo dans l'asthme sévère à éosinophiles ; chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne traités par 100 mg de mepolizumab par voie SC (n=206) au cours d'une étude de 52 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ; chez des patients présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (n=68) traités par 300 mg de mepolizumab par voie SC ; chez des patients présentant un SHE traités par 300 mg de mepolizumab par voie SC (n=54) au cours d'une étude de 32 semaines en double aveugle, contrôlée contre placebo ; et à partir des notifications spontanées de pharmacovigilance depuis la commercialisation. Des données de sécurité sont également disponibles à partir des études d'extension en ouvert chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans).

Le profil de sécurité du mépolizumab chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (n=102) inclus dans une étude d'extension en ouvert de 20 semaines était similaire au profil de sécurité des patients inclus dans l'étude pivot contrôlée contre placebo.

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 dans les études réalisées dans l'asthme sévère à éosinophiles. 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 dans les études menées chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles ont été des éruptions cutanées, des bouffées vaso-motrices et des douleurs musculaires ; ces manifestations ont été rapportées peu fréquemment et chez  $< 1\%$  des patients ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité associées à une polypose naso-sinusienne*

Dans l'étude de 52 semaines contrôlée contre placebo, 2 patients ( $< 1\%$ ) ont rapporté des réactions allergiques (hypersensibilité de type I) systémiques dans le groupe recevant 100 mg de mépolizumab et aucun patient dans le groupe placebo. Aucun patient n'a rapporté d'autres réactions systémiques dans le groupe recevant 100 mg de mépolizumab et 1 patient ( $< 1\%$ ) dans le groupe placebo.

##### *Réactions systémiques, incluant les réactions d'hypersensibilité associées à une granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

Dans l'étude de 52 semaines contrôlée versus placebo, le pourcentage de patients ayant développé des réactions systémiques (allergiques ou non) était de 6 % dans le groupe recevant 300 mg de mépolizumab et de 1 % dans le groupe placebo. Les réactions systémiques, allergiques ou d'hypersensibilité, ont été rapportées chez 4 % des patients dans le groupe recevant 300 mg de mépolizumab et chez 1 % des patients du groupe placebo. Des réactions systémiques non allergiques (angioœdème) ont été rapportées chez 1 (1 %) patient dans le groupe recevant 300 mg de mépolizumab, et chez aucun patient dans le groupe placebo.

#### *Réactions systémiques incluant des réactions d'hypersensibilité associées à un syndrome hyperéosinophilique*

Dans l'étude de 32 semaines contrôlée contre placebo, 1 patient (2%) a rapporté une réaction systémique (autre) dans le groupe recevant 300 mg de mépolizumab (réaction cutanée multifocale) et aucun patient dans le groupe placebo.

#### *Réactions locales au site d'injection*

##### *Asthme sévère à éosinophiles*

Dans les 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.

##### *Polypose naso-sinusienne*

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des réactions locales au site d'injection (par exemple érythème, prurit) sont survenues chez 2 % des patients recevant 100 mg de mépolizumab, comparé à < 1 % chez les patients recevant le placebo.

##### *Granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

Dans une étude contrôlée contre placebo, des réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, gonflement) sont survenues à un taux de 15 % chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab, comparé à 13 % chez les patients recevant le placebo.

##### *Syndrome hyperéosinophilique*

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des réactions locales au site d'injection (par exemple : brûlures, démangeaisons) sont survenues à un taux de 7% chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab comparé à 4% chez les patients recevant du placebo.

#### Population pédiatrique

##### *Asthme sévère à éosinophiles*

Trente-sept adolescents (âgés de 12-17 ans) ont été 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). Trente-six patients pédiatriques (âgés de 6-11 ans) ont reçu du mépolizumab par voie

sous-cutanée pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert. Après une interruption de traitement de 8 semaines, 30 de ces patients ont reçu du mépolizumab pendant 52 semaines supplémentaires. Le profil de sécurité était similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié.

### Syndrome hyperéosinophilique

Quatre adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans l'étude 200622 contrôlée contre placebo. Un adolescent a reçu 300 mg de mépolizumab et 3 adolescents ont reçu le placebo pendant 32 semaines. Tous les 4 ont poursuivi le traitement dans l'étude d'extension 205203 en ouvert de 20 semaines (voir rubrique 5.1).

### 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**

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

### Asthme sévère à éosinophiles

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/ $\mu$ l à l'inclusion à 40 cellules/ $\mu$ l à la semaine 32 (n=182) ; avec une réduction de 84 % par rapport au placebo. L'amplitude de cette réduction d'éosinophiles sanguins s'est maintenue chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert.

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 52 semaines, la moyenne géométrique des taux d'éosinophiles sanguins est passée de 306 (n=16) (à l'inclusion) à 48 cellules/ $\mu$ L (semaine 52) (n=15) après administration de 40 mg (pour un poids < 40 kg) et de 331 à 44 cellules/ $\mu$ 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 85 % et 87 %.

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

### Polypose naso-sinusienne

Chez les patients présentant une polypose naso-sinusienne, après l'administration d'une dose de 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, les éosinophiles sanguins ont été réduits : la moyenne géométrique des taux d'éosinophiles sanguins passant de 390 cellules/ $\mu$ L à l'inclusion (n=206) à 60 cellules/ $\mu$ L (n=126) à la semaine 52, ce qui correspond à une réduction de la moyenne géométrique de 83% comparé au placebo. L'intensité de la réduction a été observée durant les 4 semaines de traitement et a été maintenue tout au long de la période de traitement de 52 semaines.

### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Chez les patients présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite, après administration d'une dose de 300 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, la moyenne géométrique du taux d'éosinophiles sanguins a diminué, passant de 177 (n=68) à l'inclusion à 38 cellules/ $\mu$ L (n=64) à la semaine 52. Une réduction de la moyenne géométrique de 83 % comparé au placebo a été observée. L'intensité de cette réduction a été maintenue tout au long des 4 semaines de traitement.

### Syndrome hyperéosinophilique

Chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (adultes et adolescents), après administration d'une dose de 300 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 32 semaines, la réduction des éosinophiles sanguins a été observée après deux semaines de traitement. A la semaine 32, la moyenne géométrique du taux d'éosinophiles sanguins a diminué, passant de 1460 à l'inclusion (n=54) à 70 cellules/ $\mu$ L (n=48) et une réduction de la moyenne géométrique de 92% comparé au placebo a été observée. L'intensité de la réduction a été maintenue pendant 20 semaines supplémentaires chez les patients qui avaient continué le traitement par mépolizumab dans l'étude d'extension en ouvert.

## Immunogénicité

### *Asthme sévère à éosinophiles, polypose naso-sinusienne, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et syndrome hyperéosinophilique*

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, après avoir reçu au moins une dose de mépolizumab par voie sous-cutanée, des taux d'anticorps anti-mépolizumab détectables ont été observés chez 15/260 (6%) adultes et adolescents présentant un asthme sévère à éosinophiles traités à la dose de 100 mg, chez 6/196 (3%) adultes présentant une polypose naso-sinusienne traités à la dose de 100 mg, chez 1/68 (<2%) adultes présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite traités à la dose de 300 mg et chez 1/53 (2%) adultes et adolescents présentant un syndrome hyperéosinophilique traités à la dose de 300 mg.

Le profil d'immunogénicité du mépolizumab chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) ou chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (n=102) traités pendant 20 semaines dans les études d'extension en ouvert était similaire à celui observé dans les études contrôlées contre placebo.

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 ≥ 40 kg) de mépolizumab et ce, après administration d'au moins une dose de mépolizumab au cours de la phase d'initiation de courte durée de l'étude. Aucun enfant n'a développé d'anticorps anti-mépolizumab pendant toute la phase à long terme de l'étude.

Des anticorps neutralisants ont été détectés chez un patient adulte présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Il n'a pas été observé d'anticorps neutralisants chez les patients présentant une polypose naso-sinusienne, une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou un syndrome hyperéosinophilique. 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

### *Asthme sévère à éosinophiles*

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 bêta<sub>2</sub>-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)**

	Mépolizumab par voie intraveineuse			Placebo n = 155
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	
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 MEA115588 sur la réduction des exacerbations (MENSA)

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 mépolizumab 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/ $\mu$ l à l'instauration du traitement ou supérieur ou égal à 300 cellules/ $\mu$ l au cours des 12 derniers mois.

Les traitements étudiés étaient 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée, 75 mg de mépolizumab 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 mépolizumab 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 mépolizumab 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
<b>Critère d'évaluation principal</b>		
<b>Fréquence des exacerbations cliniquement significatives</b>		
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	
<b>Critères d'évaluation secondaires</b>		
<b>Fréquence des exacerbations nécessitant des hospitalisations/consultations aux urgences</b>		
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	
<b>Fréquence des exacerbations nécessitant une hospitalisation</b>		
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	
<b>VEMS pré-bronchodilatateur (ml) à la semaine 32</b>		
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	
<b>Score du questionnaire respiratoire de Saint George (SGRQ) à la semaine 32</b>		
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**

	<b>Mépolizumab 75 mg IV/100 mg SC n=538</b>	<b>Placebo n=346</b>
<b>MEA112997+MEA115588</b>		
<b>&lt;150 cellules/<math>\mu</math>l</b>		
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)	---
<b>150 à &lt;300 cellules/<math>\mu</math>l</b>		
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)	---
<b>300 à &lt;500 cellules/<math>\mu</math>l</b>		
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)	---
<b><math>\geq</math>500 cells/<math>\mu</math>L</b>		
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
<b>Critère d'évaluation principal</b>		
<b>Pourcentage de réduction de la dose des corticoïdes oraux par rapport à la valeur initiale (semaines 20 à 24)</b>		
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	
<b>Critères d'évaluation secondaires (semaines 20 à 24)</b>		
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	

Études d'extension en ouvert chez les patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles : MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) et 201312 (COSMEX)

Le profil d'efficacité à long-terme du mépôlizumab chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert MEA115666, MEA115661 et 201312 était généralement cohérent par rapport à celui observé dans les 3 études contrôlées contre placebo.

*Polypose naso-sinusienne*

L'étude 205687 (SYNAPSE) était une étude de 52 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, qui a évalué 407 patients âgés de 18 ans et plus présentant une polypose naso-sinusienne.

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir un score de symptômes d'obstruction nasale selon l'échelle visuelle analogique (EVA) >5 sur un score maximal de 10, un score de symptôme global >7 sur un score maximal de 10 et un score endoscopique bilatéral de polypose nasale  $\geq 5$  sur un score maximal de 8 (avec un score minimal de 2 dans chaque narine). Les patients devaient également avoir eu au moins une chirurgie des polypes nasaux au cours des 10 dernières années.

Les principales caractéristiques à l'inclusion comprenaient : score total moyen endoscopique de polypose nasale de 5,5 (ET=1,29) ; score d'obstruction nasale moyen selon l'EVA de 9,0 (ET = 0,83) ; score global moyen des symptômes selon l'EVA de 9,1 (ET = 0,74) ; score moyen de la perte d'odorat de 9,7 (ET = 0,72) ; score total moyen SNOT-22 de 64,1 (ET = 18,32). La moyenne géométrique du taux d'éosinophiles était de 390 cellules/ $\mu$ L (IC 95% : 360 ; 420). De plus, 27 % des patients présentaient une Maladie Respiratoire Aggravée par l'Aspirine et 48% avaient eu au moins un traitement par corticostéroïdes oraux pour la polypose naso-sinusienne au cours des 12 derniers mois.

Les patients ont reçu une dose de 100 mg de mépôlizumab ou de placebo, administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines, en plus de leur traitement de fond par corticothérapie intranasale.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la variation du score endoscopique total de polypose nasale entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 et la variation de la moyenne du score d'obstruction nasale selon l'EVA entre l'inclusion et les semaines 49 à 52. Le critère d'évaluation secondaire clé était le délai avant la première chirurgie des polypes nasaux pendant l'étude jusqu'à la semaine 52 (la chirurgie était définie comme toute intervention entraînant une incision et une ablation de tissu [par exemple, une polypectomie] dans la cavité nasale). Les patients qui ont reçu le mépôlizumab ont présenté des améliorations (diminutions) significativement plus importantes du score total endoscopique de PN à la semaine 52 et du score d'obstruction nasale selon l'EVA au cours des semaines 49 à 52 par rapport au placebo, et tous les critères d'évaluation secondaires étaient statistiquement significatifs en faveur du mépôlizumab (voir Tableau 5 et Figure 1).

**Tableau 5 : Résumé des résultats des critères primaires et secondaires (population en intention de traiter)**

	<b>Placebo (N=201)</b>	<b>Mepolizumab 100 mg SC (N=206)</b>
<b>Co-critères d'évaluation</b>		
<b>Score total endoscopique à la semaine 52<sup>a</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	6.0 (0 ; 8)	5,0 (2 ; 8)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	0.0	-1,0
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,73 (-1,11 ; -0,34)
Amélioration ≥1-point, n (%)	57 (28)	104 (50)
Amélioration ≥2-point, n (%)	26 (13)	74 (36)
<b>Score d'obstruction nasale selon l'EVA (semaines 49 à 52)<sup>a</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	9.14 (5,31 ; 10,00)	9.01 (6.54 ; 10,00)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	-0,82	-4,41
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,14 (-4,09 ; -2,18)
Amélioration ≥1-point, n (%)	100 (50)	146 (71)
Amélioration ≥3-point, n (%) <sup>d</sup>	73 (36)	(60)
<b>Critère secondaire clé</b>		
<b>Délai avant la première chirurgie des polypes nasaux</b>		
Participants avec chirurgie	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (IC 95%) <sup>e</sup>		0,43 (0,25 ; 0,76)
Valeur de p <sup>c</sup>		0,003
<b>Autres critères d'évaluation secondaires</b>		
<b>Score total selon l'EVA (semaines 49 à 52)<sup>a</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	9,20 (7,21 ; 10,00)	9,12 (7,17 ; 10,00)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	-0,90	-4,48
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,18 (-4,10 ; -2,26)
Amélioration ≥ 2,5-point (%) <sup>f</sup>	40	64
<b>Score total SNOT-22 à la semaine 52<sup>a, g</sup></b>		
n	198	205
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min, max)	64,0 (19 ; 110)	64,0 (17 ; 105)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	-14,0	-30,0
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-16,49 (-23,57 ; -9,42)
Amélioration ≥28-point (%) <sup>f</sup>	32	54

<b>Patients ayant eu recours à des corticostéroïdes systémiques pour des polypes nasaux jusqu'à la semaine 52</b>		
Nombre de patient avec $\geq 1$ traitement	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio par rapport au Placebo (IC 95%) <sup>h</sup>		0,58 (0,36 ; 0,92)
Valeur de p <sup>h</sup>		0,020
<b>Score composite selon l'EVA – Symptômes nasaux (semaines 49 à 52)<sup>a, i</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	9,18 (6,03 ; 10,00)	9,11 (4,91 ; 10,00)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	-0,89	-3,96
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (95% IC) <sup>c</sup>		-2,68 (-3,44 ; -1,91)
Amélioration $\geq 2$ -point (%) <sup>f</sup>	40	66
<b>Score de perte de l'odorat selon l'EVA (semaines 49 à 52)<sup>a</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	9,97 (6,69 ; 10,00)	9,97 (0,94 ; 10,00)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	0,00	-0,53
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,37 (-0,65 ; -0,08)
Amélioration $\geq 3$ -point (%) <sup>f</sup>	19	36

<sup>a</sup> Les patients ayant subi une chirurgie nasale/sinusoplastie avant la visite se sont vus attribuer leur plus mauvais score observé avant leur chirurgie nasale/sinusoplastie. Les patients qui ont arrêtés l'étude sans avoir subi de chirurgie nasale/sinusoplastie se sont vu attribuer leur plus mauvais score observé avant leur retrait de l'étude.

<sup>b</sup> Basé sur le test de la somme des rangs de Wilcoxon

<sup>c</sup> Régression quantile avec comme co-variables : groupe de traitement, région géographique, score à l'inclusion et log(e) du taux d'éosinophiles à l'inclusion.

<sup>d</sup> Une amélioration de trois points de l'obstruction nasale selon l'EVA a été identifiée comme étant un changement significatif pour le patient pour cette évaluation.

<sup>e</sup> Estimé selon un modèle de Cox à risque proportionnel avec le groupe de traitement, la région géographique, le score total endoscopique à l'inclusion (lu au niveau central), l'obstruction nasale à l'inclusion selon l'EVA, le log(e) du taux d'éosinophiles à l'inclusion et le nombre de chirurgies précédentes (1, 2, >2 en ordinal) comme co-variables.

<sup>f</sup> Le seuil d'amélioration a été identifié comme étant un changement significatif pour le patient pour cette évaluation.

<sup>g</sup> Amélioration observée dans les 6 domaines des symptômes et conséquences associés à la polyposse naso-sinusienne.

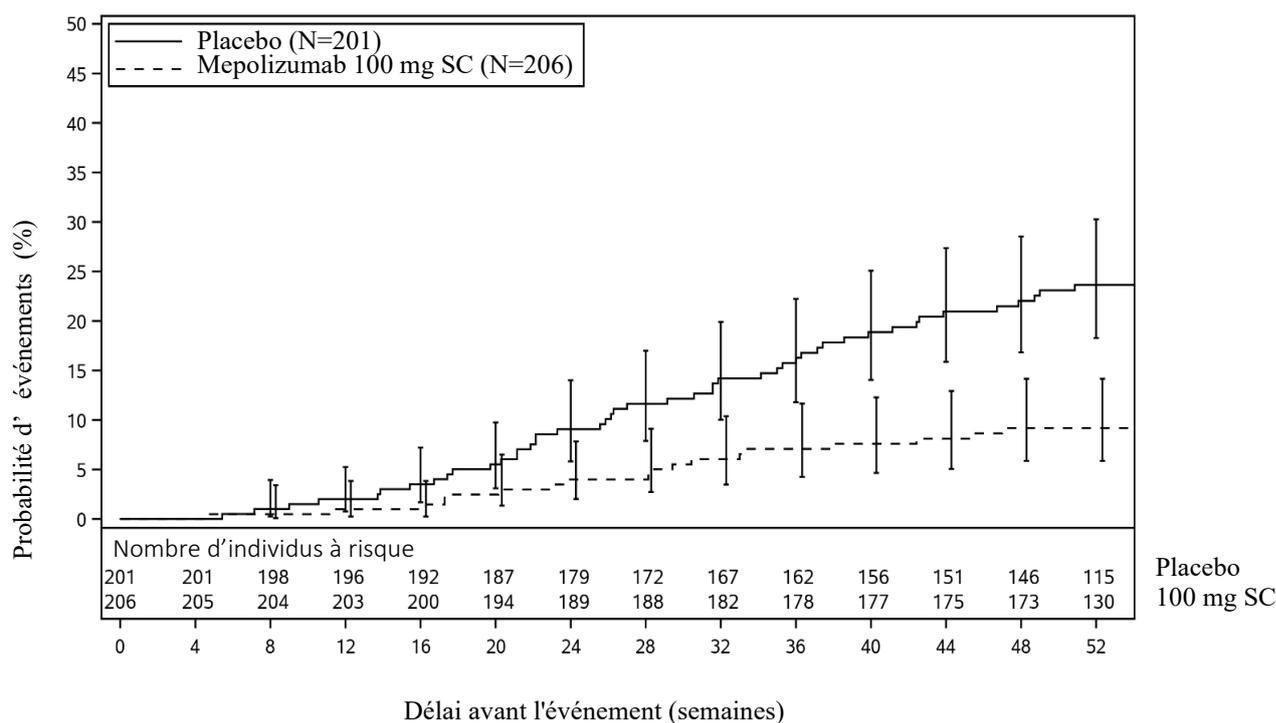
<sup>h</sup> Analyse utilisant un modèle de régression logistique avec comme co-variables : groupe de traitement, région géographique, nombre de traitement par corticostéroïdes oraux pour les polypes nasaux au cours des 12 derniers mois (0, 1, >1 en ordinal), score endoscopique total de polyposse nasale à l'inclusion (lu au niveau central), score d'obstruction nasale selon l'EVA à l'inclusion et log(e) du taux d'éosinophiles à l'inclusion.

<sup>i</sup> Score composite selon l'EVA incluant l'obstruction nasale, l'écoulement nasal, les mucosités dans la gorge et la perte d'odorat.

#### Délai avant la première chirurgie des polypes nasaux pendant l'étude

Au cours de la période de traitement de 52 semaines, les patients du groupe mépolizumab avaient une probabilité plus faible de recourir à une chirurgie des polypes nasaux que les patients du groupe placebo. Le risque de chirurgie sur la période de traitement était significativement plus faible de 57% pour les patients traités par mépolizumab par rapport au placebo (Hazard ratio : 0,43 ; IC 95% 0,25 ; 0,76 ; p=0,003).

**Figure 1: Courbe de Kaplan Meier du délai avant la première chirurgie des polypes nasaux**



Une analyse post-hoc de la proportion de patients avec chirurgie a montré une réduction de 61 % de la probabilité de chirurgie par rapport au placebo (OR : 0,39, IC 95 % : 0,21 ; 0,72 ; p= 0,003).

#### Patients présentant une polypose naso-sinusienne avec un asthme associé

Chez 289 (71%) patients avec un asthme associé, les analyses pré-définies ont montré des améliorations des co-critères d'évaluation principaux cohérentes avec celles observées dans la population globale chez les patients ayant reçu 100 mg de mépolizumab par rapport au placebo. De plus, chez ces patients, il a été observé une amélioration plus importante entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 du contrôle de l'asthme mesuré par le Questionnaire de Contrôle de l'Asthme (ACQ-5) pour le mépolizumab 100 mg par rapport au placebo (changement médian [Q1, Q3] de -0,80 [-2,20, 0,00] et 0,00 [-1,10 ; 0,20], respectivement).

#### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

L'étude MEA115921, une étude randomisée de 52 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a évalué 136 patients adultes atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite avec antécédents de forme de la maladie récidivante ou réfractaire et recevant une dose stable de corticothérapie orale (corticostéroïdes par voie orale ;  $\geq 7,5$  à  $\leq 50$  mg/jour de prednisolone/prednisone), avec ou sans traitement immunosuppresseur avec dose stable (à l'exclusion de la cyclophosphamide). D'autres traitements de fond standards étaient autorisés pendant l'étude. 53% (n=72) des patients recevaient de façon concomitante un traitement immunosuppresseur avec dose stable. Les patients présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant un organe ou le pronostic vital ont été exclus de l'étude MEA115921.

Les patients ont reçu soit 300 mg de mépolizumab soit un placebo, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines, en plus de leur traitement de fond par prednisolone/prednisone, avec ou sans traitement immunosuppresseur. Les doses de corticostéroïdes par voie orale ont été ajustées selon l'appréciation de l'investigateur.

## Rémission

Les co-critères d'évaluation principaux étaient : la durée totale cumulée de rémission, définie par un BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) = 0 et une dose de prednisolone/prednisone  $\leq$  4 mg/jour ; et la proportion de patients en rémission aux semaines 36 et 48 de la période de traitement de l'étude. Un BVAS=0 correspond à l'absence de vascularite active.

Par rapport au groupe placebo, une augmentation significative de la durée cumulée en rémission a pu être observée chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab. De plus, une proportion significativement plus grande de patients recevant 300 mg de mépolizumab a été en rémission aux semaines 36 et 48 par rapport au groupe placebo (tableau 6).

Pour les deux co-critères d'évaluation principaux, l'effet bénéfique du traitement par 300 mg de mépolizumab a été observé par rapport au placebo, que les patients aient reçu ou non un traitement immunosuppresseur en plus de la corticothérapie de fond.

En utilisant comme définition de la rémission pour le critère d'évaluation secondaire (BVAS=0 et prednisolone/prednisone  $\leq$  7,5 mg/jour), la durée cumulée de la rémission était également significativement plus longue ( $p < 0,001$ ) et la proportion de patients en rémission aux semaines 36 et 48 plus large ( $p < 0,001$ ), pour les patients qui recevaient 300 mg de mépolizumab, par rapport au groupe placebo.

**Tableau 6 : Analyse des co-critères d'évaluation principaux**

	Nombre (%) de patients	
	Placebo N=68	Mepolizumab (300 mg) N=68
<b>Durée cumulée en rémission sur 52 semaines</b>		
0	55 (81)	32 (47)
>0 à <12 semaines	8 (12)	8 (12)
12 à <24 semaines	3 (4)	9 (13)
24 à <36 semaines	0	10 (15)
$\geq$ 36 semaines	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mépolizumab/placebo)		5,91
IC 95 %	---	2,68 ; 13,03
Valeur du p	---	<0,001
<b>Patients en rémission aux Semaines 36 et 48</b>	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mépolizumab/placebo)		16,74
IC 95 %	---	3,61 ; 77,56
Valeur du p	---	<0,001

Un odds ratio  $>1$  est en faveur du mépolizumab. Rémission : BVAS=0 et dose de corticothérapie orale  $\leq$  4mg / jour.

## Rechute

Par rapport au placebo, le délai de survenue de la première rechute était significativement plus long chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab ( $p < 0,001$ ). De plus, une réduction de 50 % du taux de rechutes annuel a été observée par rapport au placebo : respectivement 1,14 vs 2,27.

## Réduction des corticostéroïdes oraux

Au cours des semaines 48-52, une diminution significative de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes oraux a été observée chez les sujets traités par mépolizumab par rapport à ceux

recevant le placebo. De la semaine 48 à la semaine 52, 59 % et 44 % des patients traités par mépolizumab ont réussi à réduire leur dose quotidienne moyenne de CSO respectivement  $\leq 7,5$  mg et  $\leq 4$  mg, comparé à 33 % et 7 % des patients du groupe placebo. 18 % des patients du groupe mépolizumab ont réussi à arrêter complètement leur corticothérapie orale par rapport à 3 % dans le groupe placebo.

#### Questionnaire de Contrôle de l'Asthme (Asthma Control Questionnaire) – 6 (ACQ-6)

Pendant les semaines 49 à 52, une amélioration significative de la moyenne du score ACQ a été rapportée chez les patients traités par mépolizumab par rapport aux patients recevant le placebo.

#### Syndrome hyperéosinophilique

L'étude 200622 était une étude de 32 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo qui a inclus 108 patients  $\geq 12$  ans présentant un syndrome hyperéosinophilique. Les patients recevaient soit 300 mg de mépolizumab soit du placebo, administré par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines concomitamment au traitement habituel de leur syndrome hyperéosinophilique. Dans l'étude 200622, les traitements du syndrome hyperéosinophilique incluaient entre autres : les corticostéroïdes oraux (CSO), les immunosuppresseurs, les traitements cytotoxiques ou d'autres traitements symptomatiques associés au syndrome hyperéosinophilique comme l'oméprazole.

Les patients entrant dans l'étude avaient connu au moins deux poussées de syndrome hyperéosinophilique dans les 12 derniers mois et avaient un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 1\ 000$  cellules/ $\mu$ L pendant la sélection. Les patients présentant un réarrangement FIP1L1-PDGFR $\alpha$  étaient exclus de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude 200622 était la proportion de patients ayant eu une poussée de syndrome hyperéosinophilique au cours des 32 semaines de traitement. Une poussée de syndrome hyperéosinophilique est définie comme une aggravation des signes cliniques et des symptômes de syndrome hyperéosinophilique nécessitant l'augmentation de la posologie des CSO ou l'augmentation de la posologie/ajout d'un traitement cytotoxique ou d'immunosuppresseur utilisés dans le traitement du syndrome hyperéosinophilique, ou bien nécessitant une dose de CSO en aveugle en raison d'une augmentation des éosinophiles sanguins (à 2 occasions ou plus).

L'analyse principale a comparé les patients qui ont présenté une poussée de syndrome hyperéosinophilique ou qui ont arrêté l'étude, dans les groupes mépolizumab et placebo. Sur les 32 semaines de traitement, 50% de patients en moins ont présenté une poussée de syndrome hyperéosinophilique ou ont arrêté l'étude lorsqu'ils étaient traités avec 300 mg de mépolizumab par rapport au placebo ; 28% versus 56% respectivement (OR 0,28, IC 95% : 0,12 ; 0,64) (voir tableau 8).

Les critères d'évaluation secondaires étaient : le délai de survenue de la première poussée du syndrome hyperéosinophilique, la proportion de patients ayant eu une poussée de syndrome hyperéosinophilique au cours des semaines 20 à 32, le taux de poussées de syndrome hyperéosinophilique et la variation par rapport à l'inclusion de la gravité de la fatigue.

Tous les critères d'évaluation secondaires étaient statistiquement significatifs et confortaient le critère principal (voir Figure 2 et Tableau 8).

**Tableau 7 : Résultats du critère principal/analyse dans la population en Intention de Traiter (Etude 200622)**

	<b>Mépolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
<b>Proportion de patients ayant eu une poussée de syndrome hyperéosinophilique</b>		
Patients avec $\geq 1$ poussée de syndrome hyperéosinophilique ou qui ont arrêté l'étude (%)	15 (28)	30 (56)

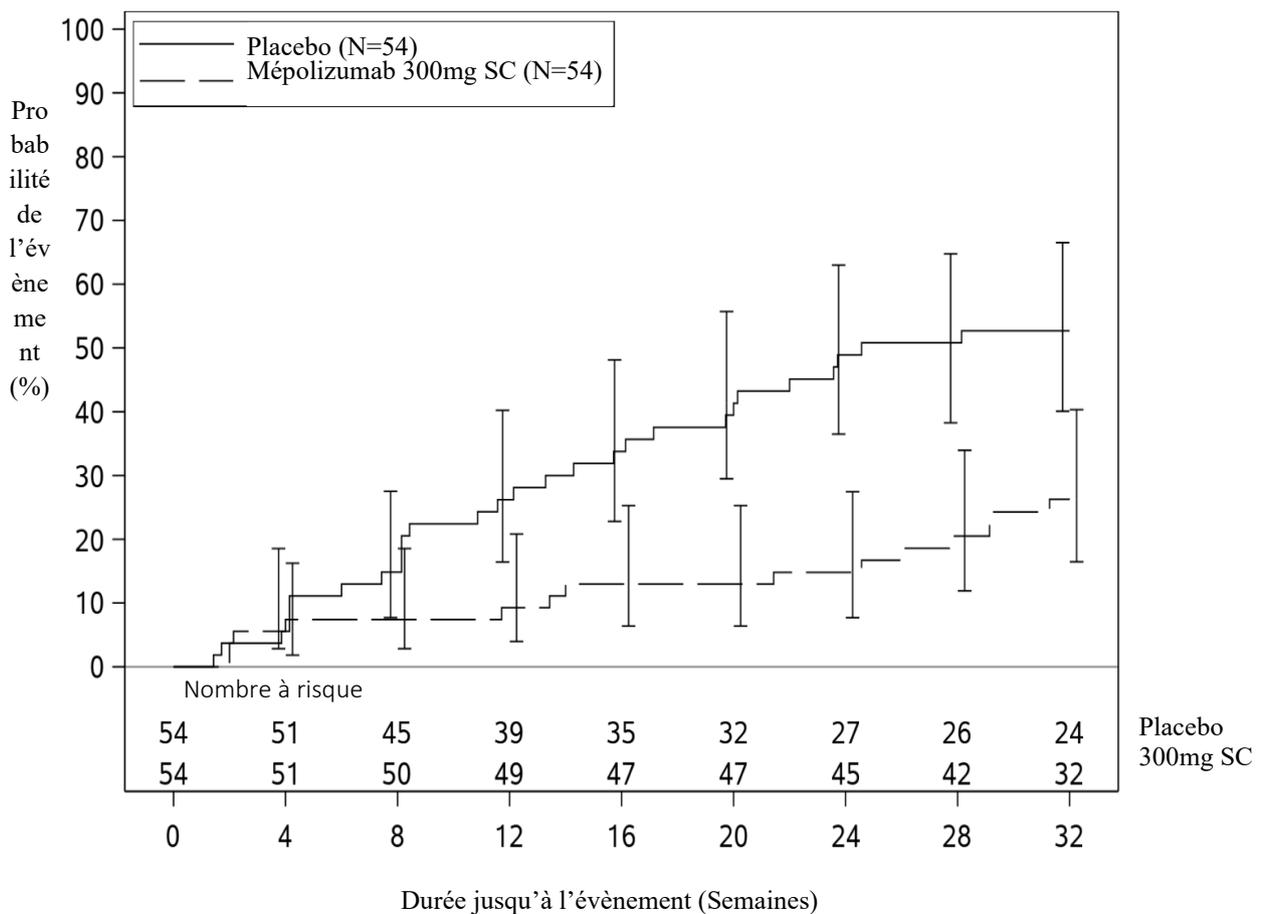
	<b>Mépolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
Patients avec $\geq 1$ poussée de syndrome hyperéosinophilique (%)	14 (26)	28 (52)
Patients sans poussée de syndrome hyperéosinophilique qui ont arrêté l'étude (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (IC 95%)	0.28 (0.12, 0.64)	
CMH p-value	0.002	

CMH : Cochran-Mantel-Haenszel

#### Délai de survenue de la première poussée

Les patients qui ont reçu 300 mg de mépolizumab ont présenté une augmentation significative du délai de survenue de la première poussée de syndrome hyperéosinophilique comparé à ceux qui ont reçu le placebo. Le risque de première poussée de syndrome hyperéosinophilique pendant la période de traitement était 66% inférieur pour les patients traités avec Nucala par rapport à ceux recevant le placebo (Hazard Ratio : 0,34 ; IC 95 % 0,18 ; 0.67; p=0,002).

**Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier pour le délai de survenue de la première poussée de syndrome hyperéosinophilique**



**Tableau 8 : Résultats des autres critères secondaires dans la population en intention de traiter (Etude 200622)**

	<b>Mépolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
<b>Poussées de syndrome hyperéosinophilique au cours des semaines 20 à 32</b>		
Patients avec ≥1 poussée de syndrome hyperéosinophilique ou qui ont arrêté l'étude (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC 95%)	0,33 (0,13;0,85)	
CMH p-value	0,02	
<b>Taux de poussées de syndrome hyperéosinophilique</b>		
Taux moyen estimé/an	0,50	1,46
Ratio des taux (IC 95%) <sup>a</sup>	0,34 (0,19; 0,63)	
Test de la somme des rangs de Wilcoxon Valeur de p	0,002	
<b>Variation entre l'inclusion et la semaine 32 de la gravité de la fatigue basée sur l'item 3 du Brief Fatigue Inventory (BFI) (plus mauvais niveau de fatigue au cours des dernières 24h)<sup>b</sup></b>		
Variation médiane de l'item 3 du BFI	-0,66	0,32
Comparaison (mepolizumab vs. placebo) Test de la somme des rangs de Wilcoxon Valeur de p	0,036	

<sup>a</sup> Ratio des taux <1 en faveur de mépolizumab.

<sup>b</sup> les patients avec des données manquantes incluaient la pire valeur observée. Item 3 du BFI : 0 = aucune fatigue à 10 = plus mauvais niveau de fatigue imaginable

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

#### Etude d'extension en ouvert

L'étude 205203 de 20 semaines était une étude d'extension en ouvert de l'étude 200622. Il était permis d'ajuster le traitement du syndrome hyperéosinophilique selon les traitements standards locaux tout en maintenant le traitement par mépolizumab à 300 mg en commençant à la semaine 4. Dans cette étude, l'effet du traitement par mépolizumab sur la réduction des poussées de syndrome hyperéosinophilique rapportées pendant l'étude 200622 était maintenu pour les patients qui avaient continué le traitement par mépolizumab dans l'étude 205203, parmi ceux-ci, 94% (47/50) des patients n'ont pas présenté de poussée.

Parmi les 72 patients nécessitant un traitement par CSO pendant les semaines 0 à 4 de l'étude d'extension, 28% des patients ont atteint une réduction de la dose de CSO quotidienne moyenne de ≥ 50% pendant les semaines 16 à 20.

#### 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 mépolizumab par voie intraveineuse et 13 ont reçu 100 mg de mépolizumab 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 mépolizumab par rapport à ceux recevant le placebo (ratio 0,60 ; IC 95 % : 0,17 ; 2,10).

#### *Granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans.

#### *Syndrome hyperéosinophilique*

4 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) ont été inclus dans l'étude 200622 ; 1 adolescent a reçu du mépolizumab 300 mg et 3 adolescents ont reçu du placebo pendant 32 semaines. L'adolescent traité avec mépolizumab dans l'étude 200622 de 32 semaines n'a pas eu de poussée de syndrome hyperéosinophilique. Les 4 adolescents qui ont terminé l'étude 200622 ont continué dans l'étude d'extension en ouvert de 20 semaines 205203 au cours de laquelle 1 adolescent sur les 4 a eu une poussée de syndrome hyperéosinophilique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du mépolizumab administré par voie sous-cutanée à des patients présentant un asthme et une polyposse naso-sinusienne apparaît linéaire pour des doses comprises entre 12,5 mg et 250 mg. L'administration de 300 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée a permis d'obtenir une exposition systémique d'environ trois fois celle obtenue avec 100 mg de mépolizumab. Après administration d'une dose unique de 100 mg par voie sous-cutanée chez des sujets sains, l'exposition systémique au mépolizumab était comparable entre les formulations.

### Absorption

Après administration sous-cutanée à des sujets sains ou à des patients asthmatiques, le mépolizumab 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 mépolizumab a été respectivement de 64 %, 71 % et 75 %. Chez les patients asthmatiques, la biodisponibilité absolue du mépolizumab 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 mépolizumab se répartit dans un volume moyen de distribution compris entre 55 et 85 ml/kg.

### Biotransformation

Le mépolizumab 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 mépolizumab a été comprise entre 16 et 22 jours. La clairance systémique estimée du mépolizumab dans l'analyse de pharmacocinétique de population a été de 3,1 ml/jour/kg.

### Populations spécifiques

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Les données pharmacocinétiques disponibles chez les patients âgés ( $\geq 65$  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.

#### *Population pédiatrique*

### Asthme sévère à éosinophiles et syndrome hyperéosinophilique

Les données pharmacocinétiques disponibles dans la population pédiatrique sont limitées (59 patients ayant une œsophagite à éosinophiles, 55 patients ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles et 1 patient ayant un syndrome hyperéosinophilique). Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab administré par voie intraveineuse ont été évalués au cours d'une analyse de pharmacocinétique de population chez des patients âgés de 2 à 17 ans présentant une œsophagite à éosinophiles. Les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été ceux attendus par extrapolation à partir de ceux mesurés chez l'adulte après ajustement en fonction du poids corporel. Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab chez les adolescents ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles ou un syndrome hyperéosinophilique, inclus dans les études de phase III, avaient le même profil que celui observé chez l'adulte (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du mépolizumab administré par voie sous-cutanée a été étudiée chez des patients pédiatriques âgés de 6 ans à 11 ans et présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles, dans une étude en ouvert et non-contrôlée de 12 semaines. Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques concordaient avec celles observées chez l'adulte et l'adolescent, après ajustement sur le poids corporel 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  $\geq 40$  kg) était respectivement augmenté d'un facteur 1,32 et 1,97 par rapport à 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.

#### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Les données de pharmacocinétique du mépolizumab chez les enfants (âgés de 6 à 17 ans) atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont été établies par modélisation et simulation, sur la base des données de pharmacocinétique recueillies dans d'autres pathologies. Il est attendu qu'elles soient similaires à celles observées chez les enfants présentant un asthme sévère à éosinophiles. La posologie recommandée chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans et pesant entre 15 et 70 kg permet d'anticiper une exposition en moyenne équivalente à 26 % de celle d'un adulte recevant une dose de 300 mg.

### **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  
Acide citrique monohydraté  
Polysorbate 80  
Edétate disodique  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
Ne pas congeler.  
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Si nécessaire, le stylo prérempli et la/les seringue(s) préremplie(s) peuvent être sortis du réfrigérateur et conservés dans la boîte non ouverte à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) et à l'abri de la lumière pendant 7 jours maximum. Toute boîte restée plus de 7 jours hors du réfrigérateur devra être jetée.

Le stylo prérempli ou la/les seringue(s) préremplie(s) doivent être administrés dans les 8 heures après ouverture de la boîte. Celle-ci devra être jetée s'ils ne sont pas administrés dans les 8 heures.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli est composé de 1 ml de solution contenu dans une seringue en verre de type 1 avec une aiguille sertie (en acier inoxydable).

Présentations :

1 stylo prérempli.

Conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis.

Conditionnement multiple contenant 9 (9 boîtes de 1) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie est composée de 1 ml de solution contenue dans une seringue en verre de type 1 avec une aiguille sertie (en acier inoxydable) et un protège-aiguille de sécurité passive.

Présentations :

1 seringue préremplie.

Conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies.

Conditionnement multiple contenant 9 (9 boîtes de 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Nucala 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie est composée de 0,4 ml de solution contenue dans une seringue en verre de 1 ml de type 1 avec une aiguille sertie (en acier inoxydable) et un protège-aiguille de sécurité passive.

Présentations :

1 seringue préremplie.

Conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement. Le liquide doit être limpide à opalescent, incolore à jaune pâle à brun pâle. La solution ne doit pas être utilisée si elle présente un aspect trouble, est décolorée ou en cas de présence de particules.

Une fois sorti du réfrigérateur, laissez le stylo prérempli ou la (les) seringue(s) préremplie(s) revenir à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant de procéder à l'injection de Nucala.

Des instructions détaillées concernant l'administration par voie sous-cutanée de Nucala en stylo ou seringue(s) préremplie(s) sont disponibles à la fin de la notice.

#### 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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

#### Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/15/1043/003 1 stylo prérempli

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) stylos préremplis (conditionnement multiple)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) stylos préremplis (conditionnement multiple)

Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/15/1043/005 1 seringue préremplie

EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) seringues préremplies (conditionnement multiple)

EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) seringues préremplies (conditionnement multiple)

Nucala 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/15/1043/009 1 seringue préremplie

EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) seringues préremplies (conditionnement multiple)

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

Date de première autorisation : 2 décembre 2015

Date du dernier renouvellement : 10 août 2020

**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>.

## **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**

#### Asthme sévère à éosinophiles

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).

#### Polypose naso-sinusienne

Nucala est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

#### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Nucala est indiqué chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

#### Syndrome hyperéosinophilique

Nucala est indiqué, en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable (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 ou de la polypose naso-sinusienne ou de la granulomatose éosinophilique polyangéite ou du syndrome hyperéosinophilique.

## Posologie

### Asthme sévère à éosinophiles

#### *Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus*

La dose recommandée de mépôlizumab 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 mépôlizumab 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.

### Polypose naso-sinusienne

#### *Adultes*

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

Nucala est destiné à un traitement au long cours. Des traitements alternatifs peuvent être envisagés chez les patients chez qui aucune réponse au traitement n'est observé après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines.

### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

#### *Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus*

La dose recommandée de mépôlizumab est de 300 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

La posologie de mépôlizumab chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite a été déterminée par des modélisations et des données issues de simulation (voir rubrique 5.2).

#### *Enfants âgés de 6 à 11 ans pesant $\geq$ 40 kg*

La dose recommandée de mépôlizumab est de 200 mg, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

#### *Enfants âgés de 6 à 11 ans pesant $<$ 40 kg*

La dose recommandée de mépôlizumab est de 100 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 et de l'amélioration du contrôle des symptômes.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez les patients qui développent des manifestations de granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant le pronostic vital, compte tenu du fait que Nucala n'a pas été étudié dans cette population.

### Syndrome hyperéosinophilique

#### *Adultes*

La dose recommandée de mépolizumab est de 300 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 symptômes.

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée chez les patients qui développent des manifestations de syndrome hyperéosinophilique menaçant le pronostic vital, compte tenu du fait que Nucala n'a pas été étudié dans cette population.

### Populations spécifiques

#### *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).

#### *Population pédiatrique*

### Asthme sévère à éosinophiles

#### Enfants âgés de moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité du mépolizumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Enfants âgés de 6 à 17 ans

La posologie du mépolizumab 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 pharmacodynamie ainsi que de résultats obtenus à partir de modélisation et de simulation (voir rubriques 5.1 et 5.2).

### *Polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans*

La sécurité et l'efficacité du mépolizumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans présentant une polypose naso-sinusienne n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### *Granulomatose éosinophilique avec polyangéite chez les enfants âgés de moins de 6 ans*

La sécurité et l'efficacité de mépolizumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans. Aucune donnée n'est disponible.

### *Syndrome hyperéosinophilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans*

La sécurité et l'efficacité du mépolizumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établis.

Les données disponibles actuellement sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

### 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.

Dans le cas d'une dose nécessitant plus d'une injection, il est recommandé que les injections soient espacées d'au moins 5 cm.

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 mépolizumab 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**

### Traçabilité

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

### Exacerbations d'asthme

Le mépolizumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës d'asthme.

Des symptômes 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.

## Corticoïdes

Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par mépolizumab. 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 mépolizumab. 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). En cas de réaction d'hypersensibilité, un traitement approprié adapté au contexte clinique doit être initié.

## 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 mépolizumab et d'échec au traitement antiparasitaire administré, un arrêt temporaire du traitement doit être envisagé.

## Granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant un organe ou le pronostic vital

Nucala n'a pas été étudié chez les patients avec des manifestations de granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant un organe ou le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

## Syndrome hyperéosinophilique menaçant le pronostic vital

Nucala n'a pas été étudié chez les patients avec des manifestations de syndrome hyperéosinophilique menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.2)

## Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour une dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **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 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

#### *Asthme sévère à éosinophiles*

Lors des études contrôlées contre placebo menées chez des patients adultes et adolescents atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (20%), réactions au site d'injection (8%) et dorsalgies (6%).

#### *Polypose naso-sinusienne*

Lors d'une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de polypose naso-sinusienne, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (18%) et dorsalgies (7%).

### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Lors d'une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (32 %), réactions au site d'injection (15 %) et dorsalgies (13 %). Des réactions d'hypersensibilité/systémiques allergiques ont été rapportées par 4% de patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

### Syndrome hyperéosinophilique

Lors d'une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de syndrome hyperéosinophilique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été : céphalées (13%), infections des voies urinaires (9%), réactions au site d'injection et fièvre (7% chacun).

### Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés : chez des patients traités par 100 mg de mépolizumab par voie sous cutanée (SC) (n=263) au cours des études contrôlées contre placebo dans l'asthme sévère à éosinophiles ; chez des patients présentant une polyposse naso-sinusienne traités par 100 mg de mépolizumab par voie SC (n=206) au cours d'une étude de 52 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ; chez des patients présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (n=68) traités par 300 mg de mépolizumab par voie SC ; chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique traités par 300 mg de mépolizumab par voie SC (n=54) au cours d'une étude de 32 semaines en double aveugle, contrôlée contre placebo ; et à partir des notifications spontanées de pharmacovigilance depuis la commercialisation. Des données de sécurité sont également disponibles à partir des études d'extension en ouvert chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans).

Le profil de sécurité du mépolizumab chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (n=102) inclus dans une étude d'extension en ouvert de 20 semaines était similaire au profil de sécurité des patients inclus dans l'étude pivot contrôlée contre placebo.

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.

<b>Classe organe</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
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	Eczéma	Fréquent

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
tissu sous-cutané		
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 dans les études réalisées dans l'asthme sévère à éosinophiles. 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 dans les études menées chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles ont été des éruptions cutanées, des bouffées vaso-motrices et des douleurs musculaires ; ces manifestations ont été rapportées peu fréquemment et chez <1 % des patients ayant reçu 100 mg de mepolizumab par voie sous-cutanée.

### Description de certains effets indésirables

#### *Réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité associées à une polypose naso-sinusienne*

Dans l'étude de 52 semaines contrôlée contre placebo, 2 patients (<1%) ont rapporté des réactions allergiques (hypersensibilité de type I) systémiques dans le groupe recevant 100 mg de mepolizumab et aucun patient dans le groupe placebo. Aucun patient n'a rapporté d'autres réactions systémiques dans le groupe recevant 100 mg de mepolizumab et 1 patient (<1%) dans le groupe placebo.

#### *Réactions systémiques, incluant les réactions d'hypersensibilité associées à une granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

Dans l'étude de 52 semaines contrôlée versus placebo, le pourcentage de patients ayant développé des réactions systémiques (allergiques ou non) était de 6 % dans le groupe recevant 300 mg de mepolizumab et de 1 % dans le groupe placebo. Les réactions systémiques, allergiques ou d'hypersensibilité, ont été rapportées chez 4 % des patients dans le groupe recevant 300 mg de mepolizumab et chez 1 % des patients du groupe placebo. Des réactions systémiques non allergiques (angioœdème) ont été rapportées chez 1 (1 %) patient dans le groupe recevant 300 mg de mepolizumab, et chez aucun patient dans le groupe placebo.

#### *Réactions systémiques incluant des réactions d'hypersensibilité associées à un syndrome hyperéosinophilique*

Dans l'étude de 32 semaines contrôlée contre placebo, 1 patient (2%) a rapporté une réaction systémique (autre) dans le groupe recevant 300 mg de mepolizumab (réaction cutanée multifocale) et aucun patient dans le groupe placebo.

#### *Réactions locales au site d'injection*

#### Asthme sévère à éosinophiles

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence des réactions locales au site d'injection rapportée avec 100 mg de mepolizumab 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.

#### *Polypose naso-sinusienne*

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des réactions locales au site d'injection (par exemple érythème, prurit) sont survenues chez 2 % des patients recevant 100 mg de mépolizumab, comparé à < 1 % chez les patients recevant le placebo.

#### *Granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

Dans une étude contrôlée contre placebo, des réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, gonflement) sont survenues à un taux de 15 % chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab, comparé à 13 % chez les patients recevant le placebo.

#### *Syndrome hyperéosinophilique*

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des réactions locales au site d'injection (par exemple : brûlures, démangeaisons) sont survenues à un taux de 7% chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab comparé à 4% chez les patients recevant du placebo.

#### Population pédiatrique

##### *Asthme sévère à éosinophiles*

Trente-sept adolescents (âgés de 12-17 ans) ont été 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). Trente-six patients pédiatriques (âgés de 6-11 ans) ont reçu du mépolizumab par voie sous-cutanée pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert. Après une interruption de traitement de 8 semaines, 30 de ces patients ont reçu du mépolizumab pendant 52 semaines supplémentaires. Le profil de sécurité était similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié.

##### *Syndrome hyperéosinophilique*

Quatre adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans l'étude 200622 contrôlée contre placebo. Un adolescent a reçu 300 mg de mépolizumab et 3 adolescents ont reçu le placebo pendant 32 semaines. Tous les 4 ont poursuivi le traitement dans l'étude d'extension 205203 en ouvert de 20 semaines (voir rubrique 5.1).

#### 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

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 mise 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

##### *Asthme sévère à éosinophiles*

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/ $\mu$ L à l'inclusion à 40 cellules/ $\mu$ L à la semaine 32 (n=182) ; avec une réduction de 84 % par rapport au placebo. L'amplitude de cette réduction d'éosinophiles sanguins s'est maintenue chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert.

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 52 semaines, la moyenne géométrique des taux d'éosinophiles sanguins est passée de 306 (n=16) (à l'inclusion) à 48 cellules/ $\mu$ L (semaine 52) (n=15) après administration de 40 mg (pour un poids < 40 kg) et de 331 à 44 cellules/ $\mu$ 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 85 % et 87 %. Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant, l'intensité de l'effet a été maintenue durant les 4 semaines du traitement.

### *Polypose naso-sinusienne*

Chez les patients présentant une polypose naso-sinusienne, après l'administration d'une dose de 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, les éosinophiles sanguins ont été réduits : la moyenne géométrique des taux d'éosinophiles sanguins passant de 390 cellules/ $\mu$ L à l'inclusion (n=206) à 60 cellules/ $\mu$ L (n=126) à la semaine 52, ce qui correspond à une réduction de la moyenne géométrique de 83% comparé au placebo. L'intensité de la réduction a été observée durant les 4 semaines de traitement et a été maintenue tout au long de la période de traitement de 52 semaines.

### *Granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

Chez les patients présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite, après administration d'une dose de 300 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, la moyenne géométrique du taux d'éosinophiles sanguins a diminué, passant de 177 (n=68) à l'inclusion à 38 cellules/ $\mu$ L (n=64) à la semaine 52. Une réduction de la moyenne géométrique de 83 % comparé au placebo a été observée. L'intensité de cette réduction a été maintenue tout au long des 4 semaines de traitement.

### *Syndrome hyperéosinophilique*

Chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (adultes et adolescents), après administration d'une dose de 300 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 32 semaines, la réduction des éosinophiles sanguins a été observée après deux semaines de traitement. A la semaine 32, la moyenne géométrique du taux d'éosinophiles sanguins a diminué, passant de 1 460 à l'inclusion (n=54) à 70 cellules/ $\mu$ L (n=48) et une réduction de la moyenne géométrique de 92% comparé au placebo a été observée. L'intensité de la réduction a été maintenue pendant 20 semaines supplémentaires chez les patients qui avaient continué le traitement par mépolizumab dans l'étude d'extension en ouvert.

### Immunogénicité

#### *Asthme sévère à éosinophiles, polypose naso-sinusienne, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et syndrome hyperéosinophilique*

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, après avoir reçu au moins une dose de mépolizumab par voie sous-cutanée, des taux d'anticorps anti-mépolizumab détectables ont été observés chez 15/260 (6%) adultes et adolescents présentant un asthme sévère à éosinophiles traités à la dose de 100 mg, chez 6/196 (3%) adultes présentant une polypose naso-sinusienne traités à la dose de 100 mg, chez 1/68 (<2%) adultes présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite traités à la dose de 300 mg et chez 1/53 (2%) adultes et adolescents présentant un syndrome hyperéosinophilique traités à la dose de 300 mg.

Le profil d'immunogénicité du mépolizumab chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) ou chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (n=102) traités pendant 20 semaines dans les études d'extension en ouvert était similaire à celui observé dans les études contrôlées contre placebo.

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 au cours de la phase d'initiation de courte durée

de l'étude. Aucun enfant n'a développé d'anticorps anti-mépolizumab pendant toute la phase à long terme de l'étude.

Des anticorps neutralisants ont été détectés chez un patient adulte présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Il n'a pas été observé d'anticorps neutralisants chez les patients présentant une polypose naso-sinusienne, une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou un syndrome hyperéosinophilique. 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

### Asthme sévère à éosinophiles

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 bêta<sub>2</sub>-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)**

	Mépolizumab 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 MEA115588 sur la réduction des exacerbations (MENSA)

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 mépolizumab 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/ $\mu$ l à l'instauration du traitement ou supérieur ou égal à 300 cellules/ $\mu$ l au cours des 12 derniers mois.

Les traitements étudiés étaient 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée, 75 mg de mépolizumab 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 mépolizumab 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 mépolizumab 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
<b>Critère d'évaluation principal</b>		
<b>Fréquence des exacerbations cliniquement significatives</b>		
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	
<b>Critères d'évaluation secondaires</b>		
<b>Fréquence des exacerbations nécessitant des hospitalisations/consultations aux urgences</b>		
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	
<b>Fréquence des exacerbations nécessitant une hospitalisation</b>		
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	
<b>VEMS pré-bronchodilatateur (ml) à la semaine 32</b>		
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	
<b>Score du questionnaire respiratoire de Saint George (SGRQ) à la semaine 32</b>		
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 mépôlizumab, 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**

	<b>Mépôlizumab 75 mg IV/100 mg SC n=538</b>	<b>Placebo n=346</b>
<b>MEA112997+MEA115588</b>		
<b>&lt;150 cellules/<math>\mu</math>l</b>		
n	123	66
Taux annuel d'exacerbations	1,16	1,73
Mépôlizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,67 (0,46 - 0,98)	---
<b>150 à &lt;300 cellules/<math>\mu</math>l</b>		
n	139	86
Taux annuel d'exacerbations	1,01	1,41
Mépôlizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,72 (0,47 - 1,10)	---
<b>300 à &lt;500 cellules/<math>\mu</math>l</b>		
n	109	76
Taux annuel d'exacerbations	1,02	1,64
Mépôlizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,62 (0,41 - 0,93)	---
<b><math>\geq</math>500 cells/<math>\mu</math>L</b>		
n	162	116
Taux annuel d'exacerbations	0,67	2,49
Mépôlizumab 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 mépôlizumab 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 mépôlizumab, 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
<b>Critère d'évaluation principal</b>		
<b>Pourcentage de réduction de la dose des corticoïdes oraux par rapport à la valeur initiale (semaines 20 à 24)</b>		
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	
<b>Critères d'évaluation secondaires (semaines 20 à 24)</b>		
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 $\leq 5$ 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	

Études d'extension en ouvert chez les patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles : MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) et 201312 (COSMEX)

Le profil d'efficacité à long-terme de mépilizumab chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert MEA115666, MEA115661 et 201312 était généralement cohérent par rapport à celui observé dans les 3 études contrôlées contre placebo.

*Polypose naso-sinusienne*

L'étude 205687 (SYNAPSE) était une étude de 52 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, qui a évalué 407 patients âgés de 18 ans et plus présentant une polypose naso-sinusienne.

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir un score de symptômes d'obstruction nasale selon l'échelle visuelle analogique (EVA) >5 sur un score maximal de 10, un score de symptôme global >7 sur un score maximal de 10 et un score endoscopique bilatéral de polypose nasale  $\geq 5$  sur un score maximal de 8 (avec un score minimal de 2 dans chaque narine). Les patients devaient également avoir eu au moins une chirurgie des polypes nasaux au cours des 10 dernières années.

Les principales caractéristiques à l'inclusion comprenaient : score total moyen endoscopique de polypose nasale de 5,5 (ET=1,29) ; score d'obstruction nasale moyen selon l'EVA de 9,0 (ET = 0,83) ; score global moyen des symptômes selon l'EVA de 9,1 (ET = 0,74) ; score moyen de la perte d'odorat de 9,7 (ET = 0,72) ; score total moyen SNOT-22 de 64,1 (ET = 18,32). La moyenne géométrique du taux d'éosinophiles était de 390 cellules/ $\mu$ L (IC 95% : 360 ; 420). De plus, 27 % des patients présentaient une Maladie Respiratoire Aggravée par l'Aspirine et 48% avaient eu au moins un traitement par corticostéroïdes oraux pour la polypose naso-sinusienne au cours des 12 derniers mois.

Les patients ont reçu une dose de 100 mg de mépilizumab ou de placebo, administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines, en plus de leur traitement de fond par corticothérapie intranasale.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la variation du score endoscopique total de polypose nasale entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 et la variation de la moyenne du score d'obstruction nasale selon l'EVA entre l'inclusion et les semaines 49 à 52. Le critère d'évaluation secondaire clé était le délai avant la première chirurgie des polypes nasaux pendant l'étude jusqu'à la semaine 52 (la chirurgie était définie comme toute intervention entraînant une incision et une ablation de tissu [par exemple, une polypectomie] dans la cavité nasale). Les patients qui ont reçu le mépilizumab ont présenté des améliorations (diminutions) significativement plus importantes du score total endoscopique de PN à la semaine 52 et du score d'obstruction nasale selon l'EVA au cours des semaines 49 à 52 par rapport au placebo, et tous les critères d'évaluation secondaires étaient statistiquement significatifs en faveur du mépilizumab (voir Tableau 5 et Figure 1).

**Tableau 5 : Résumé des résultats des critères primaires et secondaires (population en intention de traiter)**

	<b>Placebo (N=201)</b>	<b>Mepolizumab 100 mg SC (N=206)</b>
<b>Co-critères d'évaluation</b>		
<b>Score total endoscopique à la semaine 52<sup>a</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	6.0 (0 ; 8)	5,0 (2 ; 8)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	0.0	-1,0
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,73 (-1,11 ; -0,34)
Amélioration ≥1-point, n (%)	57 (28)	104 (50)
Amélioration ≥2-point, n (%)	26 (13)	74 (36)
<b>Score d'obstruction nasale selon l'EVA (semaines 49 à 52)<sup>a</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	9.14 (5,31 ; 10,00)	9.01 (6.54 ; 10,00)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	-0,82	-4,41
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,14 (-4,09 ; -2,18)
Amélioration ≥1-point, n (%)	100 (50)	146 (71)
Amélioration ≥3-point, n (%) <sup>d</sup>	73 (36)	(60)
<b>Critère secondaire clé</b>		
<b>Délai avant la première chirurgie des polypes nasaux</b>		
Participants avec chirurgie	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (IC 95%) <sup>e</sup>		0,43 (0,25 ; 0,76)
Valeur de p <sup>c</sup>		0,003
<b>Autres critères d'évaluation secondaires</b>		
<b>Score total selon l'EVA (semaines 49 à 52)<sup>a</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	9,20 (7,21 ; 10,00)	9,12 (7,17 ; 10,00)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	-0,90	-4,48
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-3,18 (-4,10 ; -2,26)
Amélioration ≥ 2,5-point (%) <sup>f</sup>	40	64
<b>Score total SNOT-22 à la semaine 52<sup>a, g</sup></b>		
n	198	205
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min, max)	64,0 (19 ; 110)	64,0 (17 ; 105)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	-14,0	-30,0
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-16,49 (-23,57 ; -9,42)
Amélioration ≥28-point (%) <sup>f</sup>	32	54

<b>Patients ayant eu recours à des corticostéroïdes systémiques pour des polypes nasaux jusqu'à la semaine 52</b>		
Nombre de patient avec $\geq 1$ traitement	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio par rapport au Placebo (IC 95%) <sup>h</sup>		0,58 (0,36 ; 0,92)
Valeur de p <sup>h</sup>		0,020
<b>Score composite selon l'EVA – Symptômes nasaux (semaines 49 à 52)<sup>a, i</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	9,18 (6.03 ; 10.00)	9,11 (4,91 ; 10,00)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	-0.89	-3,96
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (95% IC) <sup>c</sup>		-2,68 (-3,44 ; -1,91)
Amélioration $\geq 2$ -point (%) <sup>f</sup>	40	66
<b>Score de perte de l'odorat selon l'EVA (semaines 49 à 52)<sup>a</sup></b>		
Score médian à l'inclusion dans l'étude (min ; max)	9,97 (6,69 ; 10,00)	9,97 (0,94 ; 10,00)
Variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'étude	0,00	-0,53
Valeur de p <sup>b</sup>		<0,001
Différence de médianes (IC 95%) <sup>c</sup>		-0,37 (-0,65 ; -0,08)
Amélioration $\geq 3$ -point (%) <sup>f</sup>	19	36

<sup>a</sup> Les patients ayant subi une chirurgie nasale/sinusoplastie avant la visite se sont vus attribuer leur plus mauvais score observé avant leur chirurgie nasale/sinusoplastie. Les patients qui ont arrêtés l'étude sans avoir subi de chirurgie nasale/sinusoplastie se sont vu attribuer leur plus mauvais score observé avant leur retrait de l'étude.

<sup>b</sup> Basé sur le test de la somme des rangs de Wilcoxon

<sup>c</sup> Régression quantile avec comme co-variables : groupe de traitement, région géographique, score à l'inclusion et log(e) du taux d'éosinophiles à l'inclusion.

<sup>d</sup> Une amélioration de trois points de l'obstruction nasale selon l'EVA a été identifiée comme étant un changement significatif pour le patient pour cette évaluation.

<sup>e</sup> Estimé selon un modèle de Cox à risque proportionnel avec le groupe de traitement, la région géographique, le score total endoscopique à l'inclusion (lu au niveau central), l'obstruction nasale à l'inclusion selon l'EVA, le log(e) du taux d'éosinophiles à l'inclusion et le nombre de chirurgies précédentes (1, 2, >2 en ordinal) comme co-variables.

<sup>f</sup> Le seuil d'amélioration a été identifié comme étant un changement significatif pour le patient pour cette évaluation.

<sup>g</sup> Amélioration observée dans les 6 domaines des symptômes et conséquences associés à la polyposse naso-sinusienne.

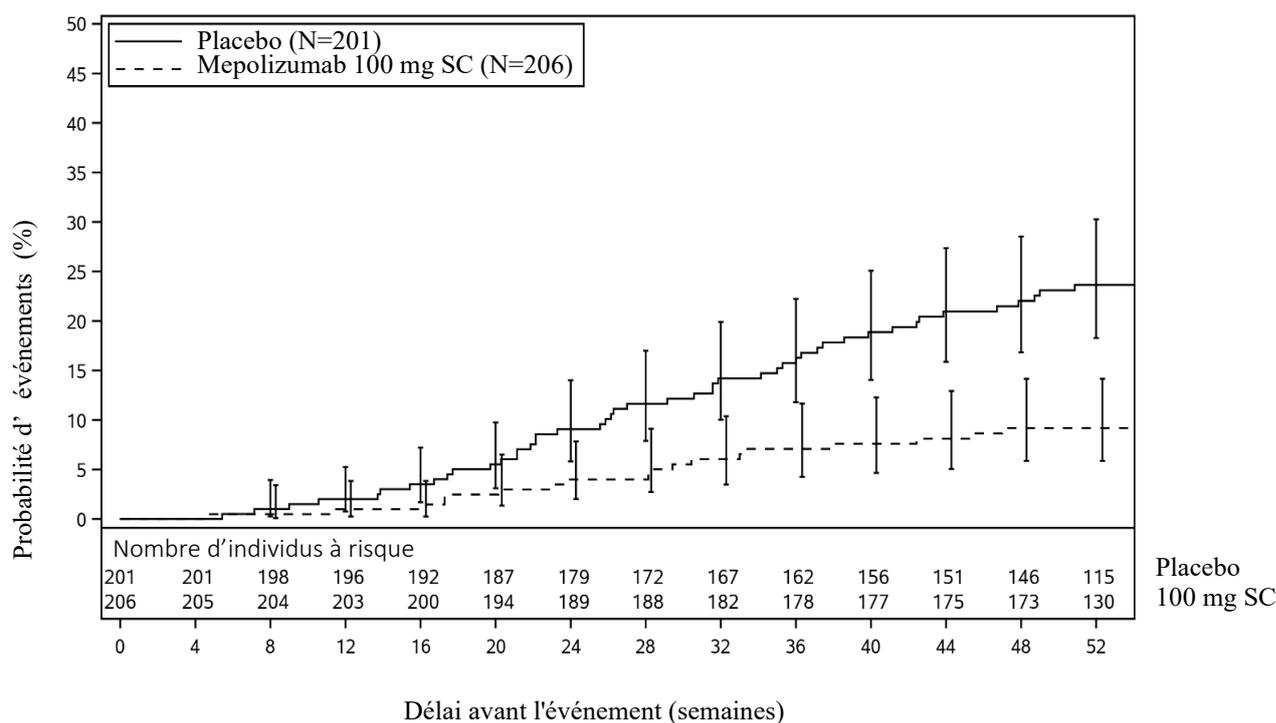
<sup>h</sup> Analyse utilisant un modèle de régression logistique avec comme co-variables : groupe de traitement, région géographique, nombre de traitement par corticostéroïdes oraux pour les polypes nasaux au cours des 12 derniers mois (0, 1, >1 en ordinal), score endoscopique total de polyposse nasale à l'inclusion (lu au niveau central), score d'obstruction nasale selon l'EVA à l'inclusion et log(e) du taux d'éosinophiles à l'inclusion.

<sup>i</sup> Score composite selon l'EVA incluant l'obstruction nasale, l'écoulement nasal, les mucosités dans la gorge et la perte d'odorat.

#### Délai avant la première chirurgie des polypes nasaux pendant l'étude

Au cours de la période de traitement de 52 semaines, les patients du groupe mépolizumab avaient une probabilité plus faible de recourir à une chirurgie des polypes nasaux que les patients du groupe placebo. Le risque de chirurgie sur la période de traitement était significativement plus faible de 57% pour les patients traités par mépolizumab par rapport au placebo (Hazard ratio : 0,43 ; IC 95% 0,25 ; 0,76 ; p=0,003).

**Figure 1: Courbe de Kaplan Meier du délai avant la première chirurgie des polypes nasaux**



Une analyse post-hoc de la proportion de patients avec chirurgie a montré une réduction de 61 % de la probabilité de chirurgie par rapport au placebo (OR : 0,39, IC 95 % : 0,21 ; 0,72 ; p= 0,003).

#### Patients présentant une polypose naso-sinusienne avec un asthme associé

Chez 289 (71%) patients avec un asthme associé, les analyses pré-définies ont montré des améliorations des co-critères d'évaluation principaux cohérentes avec celles observées dans la population globale chez les patients ayant reçu 100 mg de mépolizumab par rapport au placebo. De plus, chez ces patients, il a été observé une amélioration plus importante entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 du contrôle de l'asthme mesuré par le Questionnaire de Contrôle de l'Asthme (ACQ-5) pour le mépolizumab 100 mg par rapport au placebo (changement médian [Q1, Q3] de -0,80 [-2,20, 0,00] et 0,00 [-1,10 ; 0,20], respectivement).

#### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

L'étude MEA115921, une étude randomisée de 52 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a évalué 136 patients adultes atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite avec antécédents de forme de la maladie récidivante ou réfractaire et recevant une dose stable de corticothérapie orale (Corticostéroïdes par voie orale ;  $\geq 7,5$  à  $\leq 50$  mg/jour de prednisolone/prednisone), avec ou sans traitement immunosuppresseur avec dose stable (à l'exclusion de la cyclophosphamide). D'autres traitements de fond standards étaient autorisés pendant l'étude. 53% (n=72) des patients recevaient de façon concomitante un traitement immunosuppresseur avec dose stable. Les patients présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite menaçant un organe ou le pronostic vital ont été exclus de l'étude MEA115921.

Les patients ont reçu soit 300 mg de mépolizumab soit un placebo, administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines, en plus de leur traitement de fond par prednisolone/prednisone, avec ou sans traitement immunosuppresseur. Les doses de corticostéroïdes par voie orale ont été ajustées selon l'appréciation de l'investigateur.

## Rémission

Les co-critères d'évaluation principaux étaient : la durée totale cumulée de rémission, définie par un BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) = 0 et une dose de prednisolone/prednisone  $\leq$  4 mg/jour ; et la proportion de patients en rémission aux semaines 36 et 48 de la période de traitement de l'étude. Un BVAS=0 correspond à l'absence de vascularite active.

Par rapport au groupe placebo, une augmentation significative de la durée cumulée en rémission a pu être observée chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab. De plus, une proportion significativement plus grande de patients recevant 300 mg de mépolizumab a été en rémission aux semaines 36 et 48 par rapport au groupe placebo (tableau 6).

Pour les deux co-critères d'évaluation principaux, l'effet bénéfique du traitement par 300 mg de mépolizumab a été observé par rapport au placebo, que les patients aient reçu ou non un traitement immunosuppresseur en plus de la corticothérapie de fond.

En utilisant comme définition de la rémission pour le critère d'évaluation secondaire (BVAS=0 et prednisolone/prednisone  $\leq$  7,5 mg/jour), la durée cumulée de la rémission était également significativement plus longue ( $p < 0,001$ ) et la proportion de patients en rémission aux semaines 36 et 48 plus large ( $p < 0,001$ ), pour les patients qui recevaient 300 mg de mépolizumab, par rapport au groupe placebo.

**Tableau 6 : Analyse des co-critères d'évaluation principaux**

	Nombre (%) de patients	
	Placebo N=68	Mepolizumab (300 mg) N=68
<b>Durée cumulée en rémission sur 52 semaines</b>		
0	55 (81)	32 (47)
>0 à <12 semaines	8 (12)	8 (12)
12 à <24 semaines	3 (4)	9 (13)
24 à <36 semaines	0	10 (15)
$\geq$ 36 semaines	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mépolizumab/placebo)		5,91
IC 95 %	---	2,68 ; 13,03
Valeur du p	---	<0,001
<b>Patients en rémission aux Semaines 36 et 48</b>	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mépolizumab/placebo)		16,74
IC 95 %	---	3,61 ; 77,56
Valeur du p	---	<0,001

Un odds ratio  $>1$  est en faveur du mépolizumab. Rémission : BVAS=0 et dose de corticothérapie orale  $\leq$  4mg / jour.

## Rechute

Par rapport au placebo, le délai de survenue de la première rechute était significativement plus long chez les patients recevant 300 mg de mépolizumab ( $p < 0,001$ ). De plus, une réduction de 50 % du taux de rechutes annuel a été observée par rapport au placebo : respectivement 1,14 vs 2,27.

## Réduction des corticostéroïdes oraux

Au cours des semaines 48-52, une diminution significative de la dose quotidienne moyenne de CSO a été observée chez les sujets traités par mépolizumab par rapport à ceux recevant le placebo. De la

semaine 48 à la semaine 52, 59 % et 44 % des patients traités par mépolizumab ont réussi à réduire leur dose quotidienne moyenne de CSO respectivement  $\leq 7,5$  mg et  $\leq 4$  mg, comparé à 33 % et 7 % des patients du groupe placebo. 18 % des patients du groupe mépolizumab ont réussi à arrêter complètement leur corticothérapie orale par rapport à 3 % dans le groupe placebo.

#### Questionnaire de Contrôle de l'Asthme (Asthma Control Questionnaire) – 6 (ACQ-6)

Pendant les semaines 49 à 52, une amélioration significative de la moyenne du score ACQ a été rapportée chez les patients traités par mépolizumab par rapport aux patients recevant le placebo.

#### Syndrome hyperéosinophilique

L'étude 200622 était une étude de 32 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo qui a inclus 108 patients  $\geq 12$  ans présentant un syndrome hyperéosinophilique. Les patients recevaient soit 300 mg de mépolizumab soit du placebo, administré par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines concomitamment au traitement habituel de leur syndrome hyperéosinophilique. Dans l'étude 200622, les traitements du syndrome hyperéosinophilique incluaient entre autres : les corticostéroïdes oraux (CSO), les immunosuppresseurs, les traitements cytotoxiques ou d'autres traitements symptomatiques associés au syndrome hyperéosinophilique comme l'oméprazole.

Les patients entrant dans l'étude avaient connu au moins deux poussées de syndrome hyperéosinophilique dans les 12 derniers mois et avaient un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 1000$  cellules/ $\mu$ L pendant la sélection. Les patients présentant un réarrangement FIP1L1-PDGFR $\alpha$  étaient exclus de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude 200622 était la proportion de patients ayant eu une poussée de syndrome hyperéosinophilique au cours des 32 semaines de traitement. Une poussée de syndrome hyperéosinophilique est définie comme une aggravation des signes cliniques et des symptômes de syndrome hyperéosinophilique nécessitant l'augmentation de la posologie des CSO ou l'augmentation de la posologie/ajout d'un traitement cytotoxique ou d'immunosuppresseur utilisés dans le traitement du syndrome hyperéosinophilique, ou bien nécessitant une dose de CSO en aveugle en raison d'une augmentation des éosinophiles sanguins (à 2 occasions ou plus).

L'analyse principale a comparé les patients qui ont présenté une poussée de syndrome hyperéosinophilique ou qui ont arrêté l'étude, dans les groupes mépolizumab et placebo. Sur les 32 semaines de traitement, 50% de patients en moins ont présenté une poussée de syndrome hyperéosinophilique ou ont arrêté l'étude lorsqu'ils étaient traités avec 300 mg de mépolizumab par rapport au placebo ; 28% versus 56% respectivement (OR 0,28, IC 95% : 0,12 ; 0,64) (voir tableau 5).

Les critères d'évaluation secondaires étaient : le délai de survenue de la première poussée du syndrome hyperéosinophilique, la proportion de patients ayant eu une poussée de syndrome hyperéosinophilique au cours des semaines 20 à 32, le taux de poussées de syndrome hyperéosinophilique et la variation par rapport à l'inclusion de la gravité de la fatigue.

Tous les critères d'évaluation secondaires étaient statistiquement significatifs et confortaient le critère principal (voir Figure 2 et Tableau 8).

**Tableau 7 : Résultats du critère principal/analyse dans la population en Intention de Traiter (Etude 200622)**

	<b>Mépolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
<b>Proportion de patients ayant eu une poussée de syndrome hyperéosinophilique</b>		
Patients avec $\geq 1$ poussée de syndrome hyperéosinophilique ou qui ont arrêté l'étude (%)	15 (28)	30 (56)
Patients avec $\geq 1$ poussée de syndrome	14 (26)	28 (52)

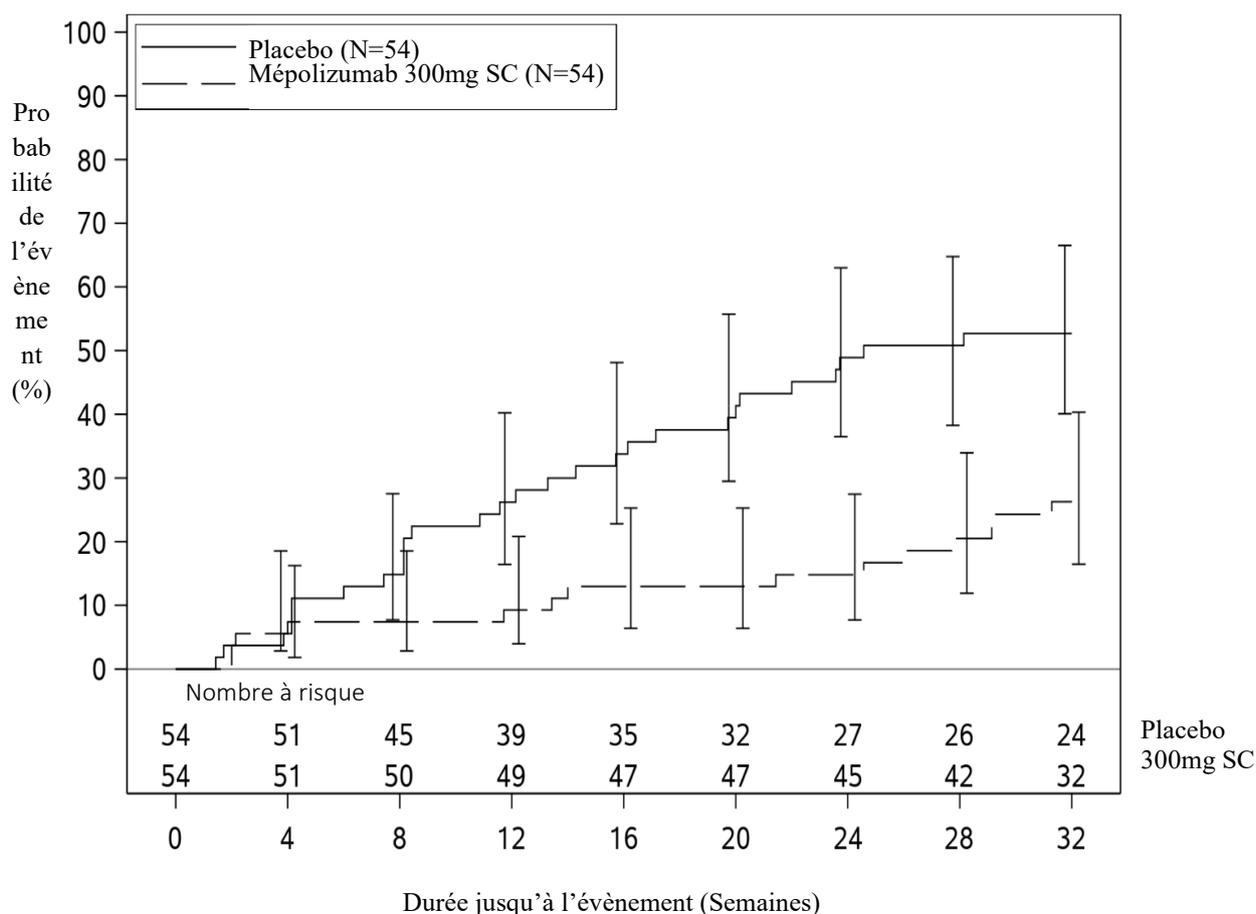
	<b>Mépolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Placebo N= 54</b>
hyperéosinophilique (%)		
Patients sans poussée de syndrome hyperéosinophilique qui ont arrêté l'étude (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (IC 95%)	0.28 (0.12, 0.64)	
CMH p-value	0.002	

CMH : Cochran-Mantel-Haenszel

### Délai de survenue de la première poussée

Les patients qui ont reçu 300 mg de mépolizumab ont présenté une augmentation significative du délai de survenue de la première poussée de syndrome hyperéosinophilique comparé à ceux qui ont reçu le placebo. Le risque de première poussée de syndrome hyperéosinophilique pendant la période de traitement était 66% inférieur pour les patients traités avec Nucala par rapport à ceux recevant le placebo (Hazard Ratio : 0,34 ; IC 95 % 0,18 ; 0,67; p=0,002).

**Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier pour le délai de survenue de la première poussée de syndrome hyperéosinophilique**



**Tableau 8 : Résultats des autres critères secondaires dans la population en intention de traiter (Etude 200622)**

	<b>Mépolizumab</b>	<b>Placebo</b>
--	--------------------	----------------

	<b>300 mg</b> N= 54	N= 54
<b>Poussées de syndrome hyperéosinophilique au cours des semaines 20 à 32</b>		
Patients avec $\geq 1$ poussée de syndrome hyperéosinophilique ou qui ont arrêté l'étude (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC 95%)	0,33 (0,13;0,85)	
CMH p-value	0,02	
<b>Taux de poussées de syndrome hyperéosinophilique</b>		
Taux moyen estimé/an	0,50	1,46
Ratio des taux (IC 95%) <sup>a</sup>	0,34 (0,19; 0,63)	
Test de la somme des rangs de Wilcoxon Valeur de p	0,002	
<b>Variation entre l'inclusion et la semaine 32 de la gravité de la fatigue basée sur l'item 3 du Brief Fatigue Inventory (BFI) (plus mauvais niveau de fatigue au cours des dernières 24h)<sup>b</sup></b>		
Variation médiane de l'item 3 du BFI	-0,66	0,32
Comparaison (mepolizumab vs. placebo) Test de la somme des rangs de Wilcoxon Valeur de p	0,036	

<sup>a</sup> Ratio des taux <1 en faveur de mepolizumab.

<sup>b</sup> les patients avec des données manquantes incluaient la pire valeur observée. Item 3 du BFI : 0 = aucune fatigue à 10 = plus mauvais niveau de fatigue imaginable

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

### Etude d'extension en ouvert

L'étude 205203 de 20 semaines était une étude d'extension en ouvert de l'étude 200622. Il était permis d'ajuster le traitement du syndrome hyperéosinophilique selon les traitements standards locaux tout en maintenant le traitement par mepolizumab à 300 mg en commençant à la semaine 4. Dans cette étude, l'effet du traitement par mepolizumab sur la réduction des poussées de syndrome hyperéosinophilique rapportées pendant l'étude 200622 était maintenu pour les patients qui avaient continué le traitement par mepolizumab dans l'étude 205203, parmi ceux-ci, 94% (47/50) des patients n'ont pas présenté de poussée.

Parmi les 72 patients nécessitant un traitement par CSO pendant les semaines 0 à 4 de l'étude d'extension, 28% des patients ont atteint une réduction de la dose de CSO quotidienne moyenne de  $\geq 50\%$  pendant les semaines 16 à 20.

### 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 mepolizumab par voie intraveineuse et 13 ont reçu 100 mg de mepolizumab 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 mepolizumab par rapport à ceux recevant le placebo (ratio 0,60 ; IC 95 % : 0,17 ; 2,10).

### *Granulomatose éosinophilique avec polyangéite*

Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans.

### *Syndrome hyperéosinophilique*

4 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) ont été inclus dans l'étude 200622 ; 1 adolescent a reçu du mépôlizumab 300 mg et 3 adolescents ont reçu du placebo pendant 32 semaines. L'adolescent traité avec mépôlizumab dans l'étude 200622 de 32 semaines n'a pas eu de poussée de syndrome hyperéosinophilique. Les 4 adolescents qui ont terminé l'étude 200622 ont continué dans l'étude d'extension en ouvert de 20 semaines 205203 au cours de laquelle 1 adolescent sur les 4 a eu une poussée de syndrome hyperéosinophilique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du mépôlizumab administré par voie sous-cutanée à des patients présentant un asthme et une polypose naso-sinusienne apparaît linéaire pour des doses comprises entre 12,5 mg et 250 mg.

L'administration de 300 mg de mépôlizumab par voie sous-cutanée a permis d'obtenir une exposition systémique d'environ trois fois celle obtenue avec 100 mg de mépôlizumab.

### 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.

## Populations spécifiques

### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Les données pharmacocinétiques disponibles chez les patients âgés ( $\geq 65$  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.

### *Population pédiatrique*

#### Asthme sévère à éosinophiles et syndrome hyperéosinophilique

Les données pharmacocinétiques disponibles dans la population pédiatrique sont limitées (59 patients ayant une œsophagite à éosinophiles, 55 patients ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles et 1 patient ayant un syndrome hyperéosinophilique). Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab administré par voie intraveineuse ont été évalués au cours d'une analyse de pharmacocinétique de population chez des patients âgés de 2 à 17 ans présentant une œsophagite à éosinophiles. Les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été ceux attendus par extrapolation à partir de ceux mesurés chez l'adulte après ajustement en fonction du poids corporel. Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab chez les adolescents ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles ou un syndrome hyperéosinophilique, inclus dans les études de phase III, avaient le même profil que celui observé chez l'adulte (voir rubrique 4.2).

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, dans une étude en ouvert et non contrôlée de 12 semaines. Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques concordent 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  $\geq 40$  kg) était respectivement augmentée d'un facteur 1,32 et 1,97 par rapport à 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.

#### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Les données de pharmacocinétique du mépolizumab chez les enfants (âgés de 6 à 17 ans) atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont été établies par modélisation et simulation, sur la base des données de pharmacocinétique recueillies dans d'autres pathologies. Il est attendu qu'elles soient similaires à celles observées chez les enfants présentant un asthme sévère à éosinophiles. La posologie recommandée chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans et pesant entre 15 et 70 kg permet d'anticiper une exposition en moyenne équivalente à 26 % de celle d'un adulte recevant une dose de 300 mg.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le mépolizumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité 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**

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.

S'il est nécessaire d'utiliser plus d'un flacon pour l'administration de la dose prescrite, répéter les étapes 1 à 3. Il est recommandé que les sites d'injection soient espacés d'au moins 5 cm.

#### 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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
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  
Date du dernier renouvellement : 10 août 2020

**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 No. 90,  
Torrile, 43056, Parme  
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 PSURs 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 soumet le premier PSUR 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.

De plus, 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 – STYLO PREREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli  
mépolizumab

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

Chaque stylo prérempli de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique seulement.

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si le stylo est conservé à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

EU/1/15/1043/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

stylo nucala

**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 EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE STYLOS PREREMPLIS  
(AVEC CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli  
mépilizumab

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

Chaque stylo prérempli de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli  
Conditionnement multiple : 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis  
Conditionnement multiple : 9 (9 boîtes de 1) stylos préremplis

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
A usage unique seulement.

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si le stylo est conservé à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

EU/1/15/1043/004 (3 x 1 stylos préremplis)

EU/1/15/1043/007 (9 x 1 stylos préremplis)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

stylo nuca

**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 LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE**

**ETUI INTERMEDIAIRE - CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE STYLOS PREREMPLIS  
(SANS CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli  
mépolizumab

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

Chaque stylo prérempli de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
A usage unique seulement.

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si le stylo est conservé à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Stylo nucala

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAIN**

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

**ÉTIQUETTE STYLO PREREMPLI**

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

Nucala 100 mg, injectable  
mépilizumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

1 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI – SERINGUE PREREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie  
mépolizumab

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

Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique seulement.

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si la seringue est conservée à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

EU/1/15/1043/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

nucala 100 mg seringue

**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 EXTERIEUR - POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE SERINGUES PREREMPLIES (AVEC CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie  
mépilizumab

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

Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie  
Conditionnement multiple : 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies  
Conditionnement multiple : 9 (9 boîtes de 1) seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
A usage unique seulement.

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si la seringue est conservée à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

EU/1/15/1043/006 (3 x 1 seringues préremplies)

EU/1/15/1043/008 (9 x 1 seringues préremplies)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

nucala 100 mg seringue

**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 LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE**

**ETUI INTERMEDIAIRE - CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE SERINGUES PREREMPLIES (SANS CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie  
mépilizumab

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

Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique seulement.

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si la seringue est conservée à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

nucala 100 mg seringue

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAIN**

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

**ÉTIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE**

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

Nucala 100 mg, injectable  
mépilizumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

1 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI – SERINGUE PREREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 40 mg, solution injectable en seringue préremplie  
mépolizumab

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

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique seulement.

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si la seringue est conservée à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

EU/1/15/1043/009

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

nucala 40 mg seringue

**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 EXTERIEUR - POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE SERINGUES PREREMPLIES (AVEC CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 40 mg, solution injectable en seringue préremplie  
mépilizumab

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

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

Conditionnement multiple : 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique seulement.

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si la seringue est conservée à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

EU/1/15/1043/010

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

nucala 40 mg seringue

**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 LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE**

**ETUI INTERMEDIAIRE - CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE SERINGUES PREREMPLIES (SANS CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nucala 40 mg, solution injectable en seringue préremplie  
mépolizumab

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

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 mg de mépolizumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
A usage unique seulement.

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**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 au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La durée de conservation hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 7 jours si la seringue est conservée à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C.

**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  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

nucala 40 mg seringue

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAIN**

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

**ÉTIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE**

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

Nucala 40 mg, injectable  
mépolizumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,4 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI (CONDITIONNEMENT UNITAIRE - 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  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**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.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
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  
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**

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.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
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  
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

1 flacon. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**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.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
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  
PRIMAIRES**

**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, solution injectable en stylo prérempli

mépolizumab

**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.
7. Instructions d'utilisation du stylo prérempli étape-par-étape

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

Nucala contient une substance active appelée **mépolizumab**, 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** et la **granulomatose éosinophilique avec polyangéite** chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus. Il est également utilisé pour traiter la **polypose naso-sinusienne** et le **syndrome hyperéosinophilique** chez les adultes.

Le mépolizumab, la substance active de Nucala, bloque une protéine appelée *interleukine-5*. En bloquant l'action de cette protéine, il limite la production d'éosinophiles par la moelle osseuse et diminue le nombre d'éosinophiles dans le sang et les poumons.

#### Asthme sévère à éosinophiles

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.

#### Polypose naso-sinusienne

La polypose naso-sinusienne est une maladie qui se caractérise par un excès d'*éosinophiles* (une catégorie de globules blancs) dans le sang et dans les tissus qui tapissent le nez et les sinus. Cela peut

entraîner des symptômes tels que nez bouché, perte d'odorat, ainsi que la formation d'excroissances molles ressemblant à de la gelée (appelées polypes nasaux) à l'intérieur du nez.

Nucala réduit le nombre d'éosinophiles dans le sang et peut réduire la taille de vos polypes, soulager votre sensation de congestion nasale et aider à éviter une intervention chirurgicale pour les polypes nasaux.

Nucala peut également contribuer à réduire le besoin de corticoïdes oraux pour contrôler vos symptômes.

### **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est une maladie dans laquelle les patients présentent un nombre trop élevé d'éosinophiles (une catégorie de globules blancs) dans le sang et dans les tissus et sont également atteints d'une forme de *vascularite*, ce qui signifie qu'ils ont une inflammation des vaisseaux sanguins. Cette maladie affecte le plus souvent les poumons et les sinus mais touche également souvent d'autres organes tels que la peau, le cœur ou les reins.

Nucala permet de contrôler et retarder les exacerbations des symptômes de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Ce médicament peut également aider à réduire la dose quotidienne de *corticoïdes oraux* dont vous avez besoin pour contrôler vos symptômes.

### **Syndrome hyperéosinophilique**

Le syndrome hyperéosinophilique est une maladie dans laquelle les patients présentent un nombre important d'*éosinophiles* (une catégorie de globules blancs) dans le sang. Ces cellules peuvent endommager certains organes du corps, en particulier le cœur, les poumons, les nerfs et la peau.

Nucala aide à réduire vos symptômes et à empêcher les poussées. Si vous prenez souvent des médicaments appelés corticoïdes oraux, Nucala permet aussi de réduire leur dose quotidienne dont vous avez besoin pour contrôler vos symptômes/poussées de syndrome hyperéosinophilique.

## **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 et adolescents**

##### Asthme sévère à éosinophiles

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les **enfants âgés de moins de 12 ans** pour le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles.

Pour les enfants âgés de 6 ans à 11 ans, contactez votre médecin qui prescrira la dose recommandée de Nucala, qui sera administrée par un/e infirmier/ère ou un médecin.

##### Polypose naso-sinusienne

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez **les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans** pour le traitement de la polypose naso-sinusienne.

##### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez **les enfants âgés de moins de 6 ans** pour le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

##### Syndrome hyperéosinophilique

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez **les adolescents ou les enfants âgés de moins de 18 ans** pour le traitement du syndrome hyperéosinophilique.

#### **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, de la polypose naso-sinusienne, de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou du syndrome hyperéosinophilique**

- ✗ **N'arrêtez pas brusquement** de prendre les médicaments que vous prenez quotidiennement contre votre asthme, votre polypose naso-sinusienne, votre granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou votre syndrome hyperéosinophilique après avoir commencé votre traitement par Nucala. Ces médicaments (en particulier ceux appelés *corticoïdes oraux*) 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.

### **Nucala contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour une dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Nucala**

Nucala est administré par une injection juste sous la peau (*injection par voie sous-cutanée*).

Votre médecin ou votre infirmier/ère décidera si vous (ou la personne de votre entourage vous administrant les soins) pouvez réaliser l'injection de Nucala. Si tel est le cas, ils vous formeront pour vous montrer, ou montrer à votre aidant, la façon d'administrer Nucala correctement.

Nucala doit être administré aux enfants âgés de 6 à 11 ans par un médecin, un(e) infirmier(ère) ou un aidant formé à la technique d'injection.

### **Asthme sévère à éosinophiles**

**La dose recommandée** chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 100 mg, soit une injection toutes les 4 semaines.

### **Polypose naso-sinusienne**

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

### **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

**La dose recommandée** chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 300 mg, soit 3 injections toutes les 4 semaines.

*Enfants âgés de 6 à 11 ans*

*Enfants pesant 40 kg ou plus :*

**La dose recommandée** est de 200 mg, soit deux injections toutes les 4 semaines.

*Enfants pesant moins de 40 kg :*

**La dose recommandée** est de 100 mg, soit une injection toutes les 4 semaines.

Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.

### **Syndrome hyperéosinophilique**

**La dose recommandée** chez l'adulte est de 300 mg, soit 3 injections toutes les 4 semaines.

Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.

Les instructions concernant l'utilisation du stylo prérempli sont détaillées au dos de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus de Nucala que vous n'auriez dû**

Si vous pensez avoir injecté trop de Nucala, **demandez conseil à votre médecin.**

### **En cas d'omission d'une dose de Nucala**

Vous (ou votre aidant) devez-vous injecter la dose de Nucala dès que possible. Si vous remarquez au moment de l'injection de la « dose suivante » que vous avez oublié votre injection de la « dose précédente », à ce moment-là injectez la « dose suivante » comme prévue. En cas de doute, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

### **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.

Si les symptômes 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 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 soit administré, à vous ou à votre enfant.

### **Les autres effets indésirables incluent :**

**Très fréquents :** peuvent affecter **plus d'1 personne sur 10 :**

- maux de tête

**Fréquents** : 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).

**Rares** : peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 1 000** :

- 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 au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

Le stylo prérempli de Nucala peut être sorti du réfrigérateur et conservé dans sa boîte non ouverte jusqu'à 7 jours à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) et à l'abri de la lumière. Tout stylo resté plus de 7 jours hors du réfrigérateur devra être jeté.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Nucala

La substance active est le mépolizumab.

Chaque stylo prérempli de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

Les autres composants sont le saccharose, le phosphate de sodium dibasique heptahydraté, l'acide citrique monohydraté, le polysorbate 80, l'édétate disodique, l'eau pour préparations injectables.

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

Nucala se présente sous forme d'une solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle à marron pâle de 1ml contenue dans un stylo prérempli à usage unique.

Nucala est disponible en boîte de 1 stylo prérempli ou en conditionnement multiple contenant 3 x 1 stylos préremplis ou 9 x 1 stylos préremplis.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
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

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"  
Tel: + 370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

### България

Берлин-Хемия/А. Менарини  
България" ЕООД  
Тел.: + 359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

### 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

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: + 36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

### Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00

### Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +356 80065004

dk-info@gsk.com

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: + 372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

### **España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

### **France**

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

### **Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

### **Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

### **Κόπος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: +357 80070017

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

### **Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

### **Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

### **Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

### **Sverige**

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

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: + 371 67103210  
lv@berlin-chemie.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services 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>

## 7. Instructions d'utilisation du stylo prérempli étape-par-étape

Administrez une fois toutes les 4 semaines

Afin d'utiliser le stylo prérempli, veuillez suivre ces instructions d'utilisation. Si ces instructions ne sont pas suivies, le bon fonctionnement du stylo prérempli ne peut être assuré. Vous devrez aussi recevoir une formation concernant l'utilisation du stylo prérempli. Nucala stylo prérempli est **uniquement** réservé à une administration **sous la peau** (*voie sous-cutanée*).

### Comment conserver Nucala

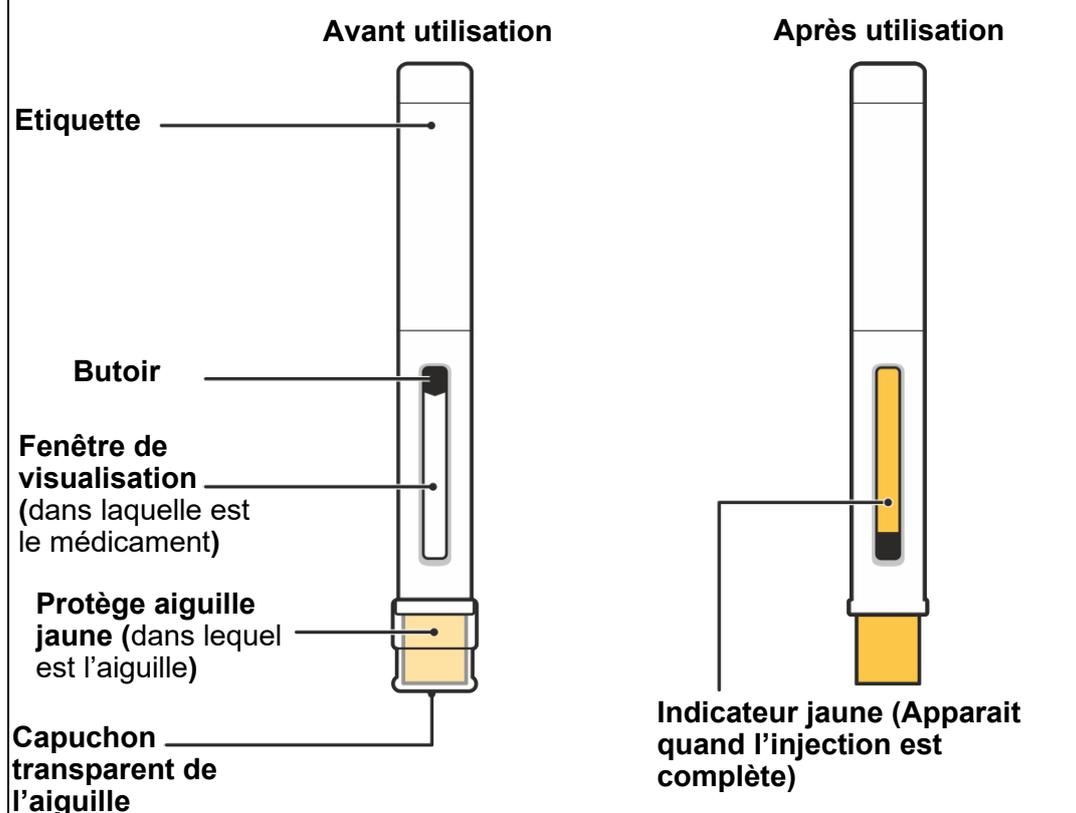
- Conserver au réfrigérateur avant l'utilisation.
- Ne pas congeler.
- Conserver le stylo prérempli dans le carton à l'abri de la lumière.
- A conserver hors de la vue et de la portée des enfants
- Si nécessaire, le stylo prérempli peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant 7 jours maximum. Par mesure de précaution, jeter le stylo prérempli s'il a été conservé hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.
- Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### Avant d'utiliser Nucala

Le stylo prérempli ne doit être utilisé qu'une seule fois puis jeté.

- **Ne pas** partager votre stylo prérempli de Nucala avec une autre personne.
- **Ne pas** secouer le stylo prérempli.
- **Ne pas** utiliser si le stylo prérempli est tombé sur une surface dure.
- **Ne pas** utiliser le stylo prérempli s'il paraît endommagé.
- **Retirer** le capuchon de l'aiguille juste avant l'injection.

## Connaitre votre stylo prérempli



## Préparez

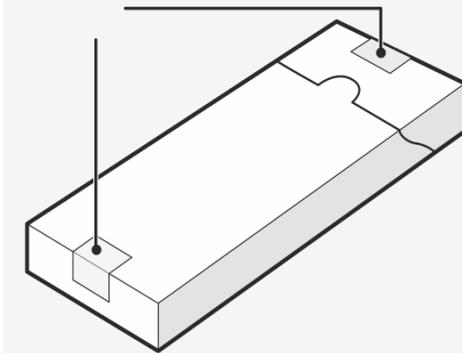
### 1. Préparez ce dont vous avez besoin pour l'injection

Trouvez une surface confortable, bien éclairée et propre. Assurez-vous d'avoir à portée de main :

- Le stylo prérempli Nucala
- Une lingette imbibée d'alcool (non incluse dans la boîte)
- Un tampon de gaze ou une boule de coton (non inclus(e) dans la boîte)

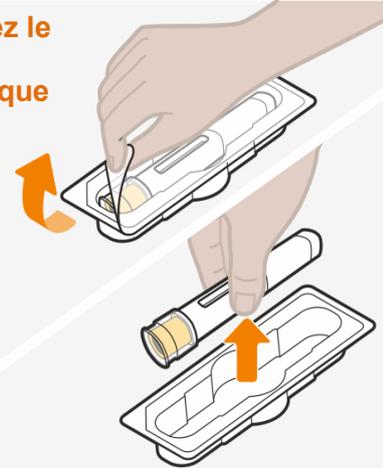
## 2. Sortez votre stylo prérempli de la boîte

### Languettes d'inviolabilité



Assurez-vous que les **languettes d'inviolabilité** ne sont pas endommagées

### Retirez le film plastique



Retirez le **stylo** de la barquette

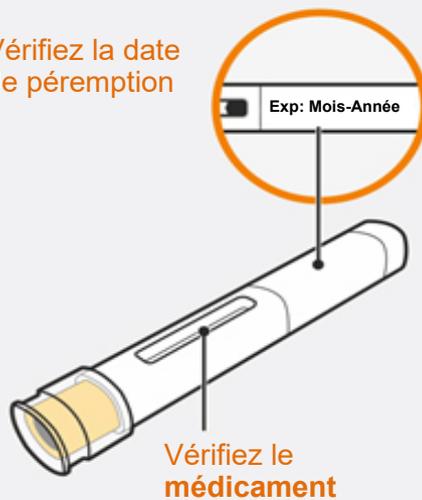
- Sortez la boîte du réfrigérateur. Vérifiez que les languettes d'inviolabilité ne sont pas endommagées.
- Retirez la barquette de la boîte.
- Retirez le film plastique couvrant la barquette.
- En tenant le milieu du stylo, sortez-le soigneusement de la barquette.
- Placez le stylo sur une surface propre et plane, à température ambiante, à l'abri des rayons directs du soleil et hors de la portée des enfants.

**Ne pas** utiliser le stylo si la languette d'inviolabilité de la boîte est endommagée.

**Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille à ce stade.

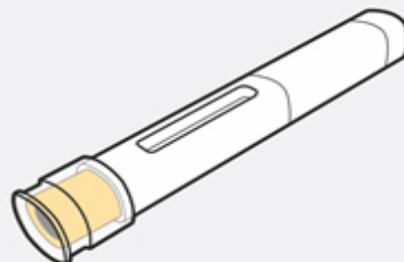
## 3. Inspectez le dispositif et attendez 30 minutes avant utilisation

### Vérifiez la date de péremption



Vérifiez le **médicament**

### Attendez 30 minutes



- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo.
- Regardez au niveau de la fenêtre de visualisation afin de vérifier que le liquide est limpide (ni aspect trouble ni présence de particules), et incolore à jaune pâle ou brun pâle.
- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la solution.
- Attendez 30 minutes (et pas plus de 8 heures) avant utilisation.

**Ne pas utiliser** si la date de péremption est dépassée.

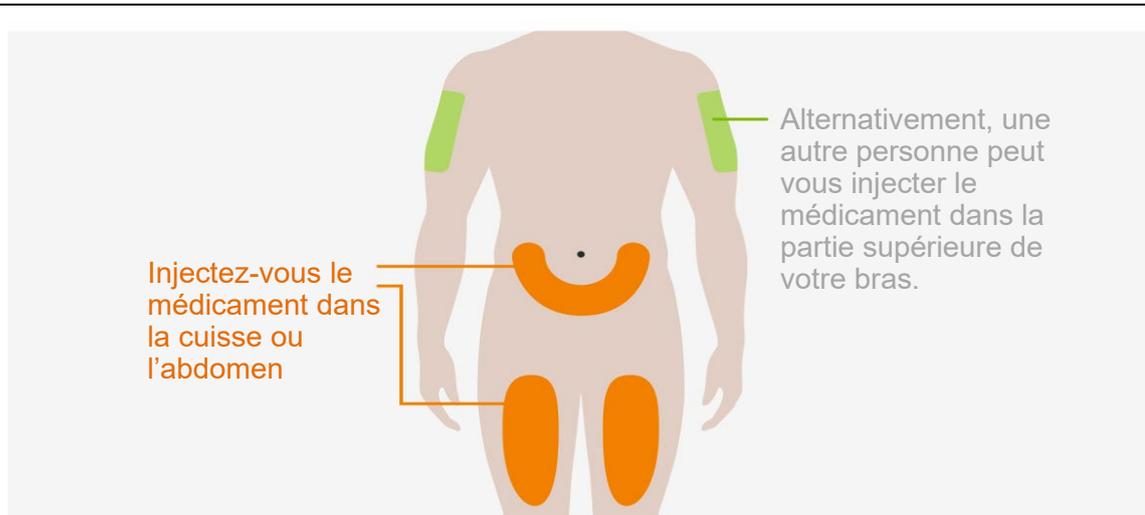
**Ne pas** chauffer le stylo dans un four à micro-onde, dans de l'eau chaude ou au contact direct avec les rayons du soleil.

**Ne pas** injecter si la solution paraît trouble, décolorée ou contient des particules.

**Ne pas** utiliser le stylo si le produit est resté en dehors de l'étui pendant plus de 8 heures.

**Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille à cette étape.

#### 4. Choisissez votre site d'injection

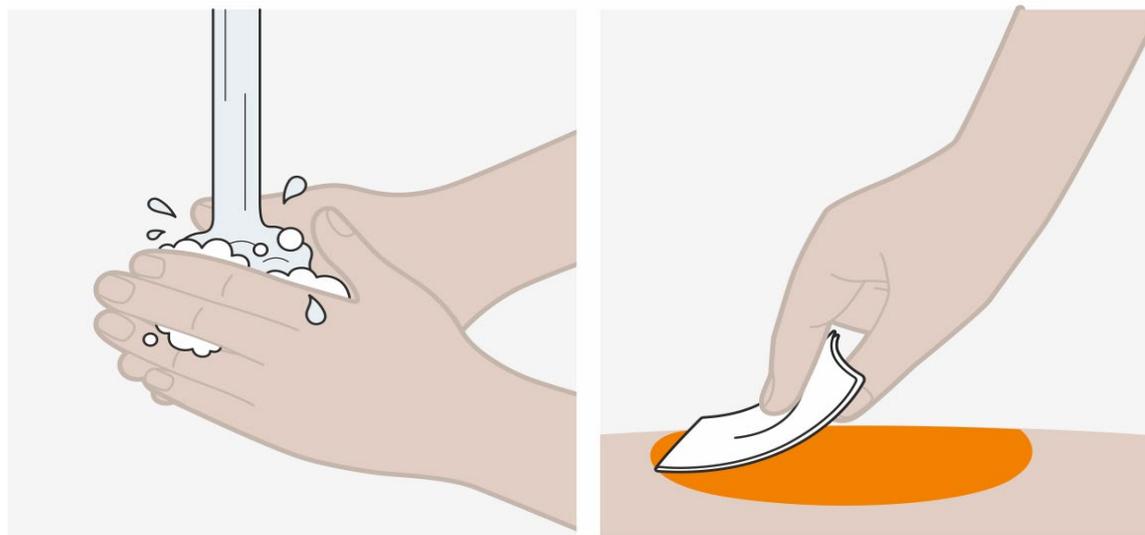


- Vous pouvez injecter Nucala dans vos cuisses ou dans l'abdomen.
- Si une autre personne vous fait l'injection, elle peut aussi l'effectuer dans la partie supérieure de votre bras.
- Si vous avez besoin de plus d'une injection pour atteindre votre dose, laissez un espace d'au moins 5 cm entre chaque site d'injection.

**Ne pas** faire l'injection dans une zone cutanée qui est endommagée, sensible, rouge ou durcie.

**Ne pas** faire l'injection dans les 5 cm situés autour du nombril.

## 5. Nettoyez le site d'injection



- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.
- Nettoyez le site d'injection en essuyant la peau avec une lingette imbibée d'alcool et laissez sécher la peau à l'air libre.

Ne pas toucher le site d'injection avant la fin de l'injection.

## Injectez

## 6. Retirez le capuchon transparent de l'aiguille

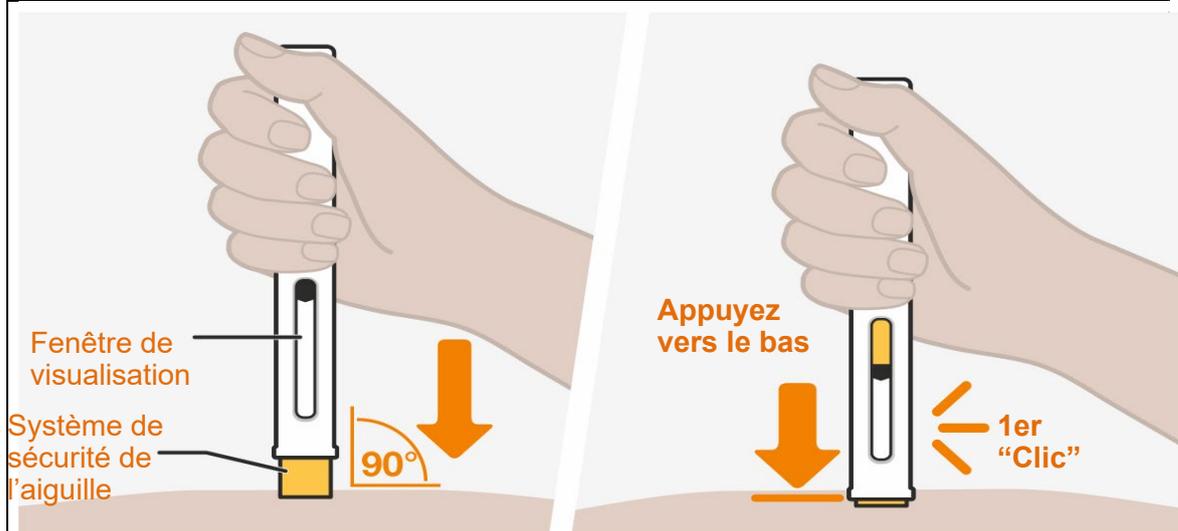


- Retirez le capuchon transparent de l'aiguille du stylo en le tirant fermement et directement tout droit.
- Ne vous inquiétez pas si vous voyez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Ceci est normal.
- Injectez le médicament directement après avoir retiré le capuchon de l'aiguille, **sans jamais dépasser** 5 minutes après l'avoir retiré.

**Ne pas** toucher le système de sécurité de l'aiguille jaune avec vos doigts. Ceci pourrait activer le stylo trop tôt et causer une blessure par piqûre d'aiguille.

**Ne pas** remettre le capuchon sur l'aiguille après l'avoir enlevé, ceci pourrait accidentellement commencer l'injection.

## 7. Commencez l'injection

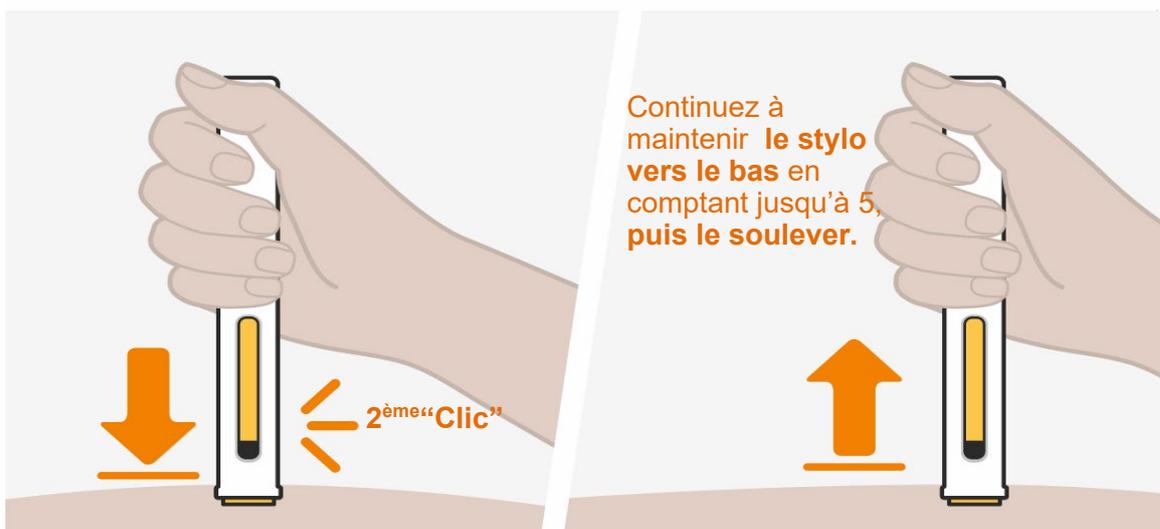


- Tenez le stylo avec la fenêtre de visualisation face à vous afin que vous puissiez la voir, et avec le système de sécurité jaune de l'aiguille orienté vers le bas.
- Positionnez le stylo droit sur le site d'injection avec le système de sécurité jaune de l'aiguille posé à plat sur la peau, comme sur le schéma.
- Pour débuter votre injection, pressez le stylo vers le bas et gardez-le en place sur votre peau. Le système de sécurité de l'aiguille jaune va remonter à l'intérieur du stylo.
- Vous devrez entendre le premier "clic", ce qui vous permettra de vous dire que votre injection a commencé.
- L'indicateur jaune se déplacera vers le bas à travers la fenêtre de visualisation, pendant que vous recevez votre injection.

**Ne pas** retirer le stylo de votre peau à ce stade, car vous pourriez ne pas avoir reçu la dose complète de médicament. L'injection complète peut prendre jusqu'à 15 secondes.

**Ne pas** utiliser le stylo si le système de sécurité jaune de l'aiguille ne remonte pas comme décrit ci-dessus. Éliminez-le (voir étape 9) et recommencez à nouveau avec un nouveau stylo.

## 8. Maintenez le stylo en place pour compléter l'injection



- Continuez à maintenir le stylo vers le bas jusqu'à ce que vous entendiez le deuxième "clic", et que le butoir et l'indicateur jaune aient arrêté de se déplacer, et aient rempli la fenêtre de visualisation.
- Continuez à maintenir le stylo en place en comptant jusqu'à 5. Puis soulevez le stylo de votre peau.
- Si vous n'entendez pas le deuxième "clic" :
  - Vérifiez que la fenêtre de visualisation est remplie avec l'indicateur jaune.
  - Si vous n'êtes pas sûrs, maintenez le stylo vers le bas à nouveau sur votre peau pendant 15 secondes pour vous assurer que l'injection est complète.

**Ne pas** retirer le stylo jusqu'à ce que vous soyez sûrs que l'injection est complète.

- Il est possible que vous remarquiez une petite goutte de sang au site d'injection. Ceci est normal. Appliquez doucement une boule de coton ou une compresse sur le site d'injection si nécessaire.

**Ne pas** frotter la peau au niveau du site d'injection.

## Éliminez

## 9. Éliminez le stylo usagé

- Éliminez le stylo usagé et le capuchon de l'aiguille conformément aux exigences locales. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien si nécessaire.
- **Gardez vos stylos usagés et capuchons d'aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie

mépolizumab

**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
7. Instructions d'utilisation de la seringue préremplie étape-par-étape

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

Nucala contient une substance active appelée **mépolizumab**, 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** et la **granulomatose éosinophilique avec polyangéite** chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus. Il est également utilisé pour traiter la **polypose naso-sinusienne** et le **syndrome hyperéosinophilique** chez les adultes.

Le mépolizumab, la substance active de Nucala, bloque une protéine appelée *interleukine-5*. En bloquant l'action de cette protéine, il limite la production d'éosinophiles par la moelle osseuse et diminue le nombre d'éosinophiles dans le sang et les poumons.

#### Asthme sévère à éosinophiles

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.

#### Polypose naso-sinusienne

La polypose naso-sinusienne est une maladie qui se caractérise par un excès d'*éosinophiles* (une catégorie de globules blancs) dans le sang et dans les tissus qui tapissent le nez et les sinus. Cela peut

entraîner des symptômes tels que nez bouché, perte d'odorat, ainsi que la formation d'excroissances molles ressemblant à de la gelée (appelées polypes nasaux) à l'intérieur du nez.

Nucala réduit le nombre d'éosinophiles dans le sang et peut réduire la taille de vos polypes, soulager votre sensation de congestion nasale et aider à éviter une intervention chirurgicale pour les polypes nasaux.

Nucala peut également contribuer à réduire le besoin de corticoïdes oraux pour contrôler vos symptômes.

### **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est une maladie dans laquelle les patients présentent un nombre trop élevé d'éosinophiles (une catégorie de globules blancs) dans le sang et dans les tissus et sont également atteints d'une forme de *vascularite*, ce qui signifie qu'ils ont une inflammation des vaisseaux sanguins. Cette maladie affecte le plus souvent les poumons et les sinus mais touche également souvent d'autres organes tels que la peau, le cœur ou les reins.

Nucala permet de contrôler et retarder les exacerbations des symptômes de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Ce médicament peut également aider à réduire la dose quotidienne de *corticoïdes oraux* dont vous avez besoin pour contrôler vos symptômes.

### **Syndrome hyperéosinophilique**

Le syndrome hyperéosinophilique est une maladie dans laquelle les patients présentent un nombre important d'*éosinophiles* (une catégorie de globules blancs) dans le sang. Ces cellules peuvent endommager certains organes du corps, en particulier le cœur, les poumons, les nerfs et la peau.

Nucala aide à réduire vos symptômes et à empêcher les poussées. Si vous prenez souvent des médicaments appelés corticoïdes oraux, Nucala permet aussi de réduire leur dose quotidienne dont vous avez besoin pour contrôler vos symptômes/poussées de syndrome hyperéosinophilique.

## **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 et adolescents**

##### Asthme sévère à éosinophiles

La seringue préremplie ne doit pas être utilisée chez les **enfants âgés de moins de 12 ans** pour le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles.

Pour les enfants âgés de 6 ans à 11 ans, contactez votre médecin qui prescrira la dose recommandée de Nucala, qui sera administrée par un/e infirmier/ère ou un médecin.

##### Polypose naso-sinusienne

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez **les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans** pour le traitement de la polypose naso-sinusienne.

##### Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez **les enfants âgés de moins de 6 ans** pour le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

##### Syndrome hyperéosinophilique

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez **les adolescents ou les enfants âgés de moins de 18 ans** pour le traitement du syndrome hyperéosinophilique.

#### **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, de la polypose naso-sinusienne, de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou du syndrome hyperéosinophilique**

- ✗ **N'arrêtez pas brusquement** de prendre les médicaments que vous prenez quotidiennement contre votre asthme, votre polypose naso-sinusienne, votre granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou votre syndrome hyperéosinophilique après avoir commencé votre traitement par Nucala. Ces médicaments (en particulier ceux appelés *corticoïdes oraux*) 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.

### **Nucala contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour une dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Nucala**

Nucala est administré par une injection juste sous la peau (*injection par voie sous-cutanée*).

Votre médecin ou votre infirmier/ère décidera si vous (ou la personne de votre entourage vous administrant les soins) pouvez réaliser l'injection de Nucala. Si tel est le cas, ils vous formeront pour vous montrer, ou montrer à votre aidant, la façon d'administrer Nucala correctement.

Nucala doit être administré aux enfants âgés de 6 à 11 ans par un médecin, un(e) infirmier(ère) ou un aidant formé à la technique d'injection.

### **Asthme sévère à éosinophiles**

**La dose recommandée** chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 100 mg, soit une injection toutes les 4 semaines.

### **Polypose naso-sinusienne**

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

### **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

**La dose recommandée** chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 300 mg, soit 3 injections toutes les 4 semaines.

*Enfants âgés de 6 à 11 ans*

*Enfants pesant 40 kg ou plus :*

**La dose recommandée** est de 200 mg, soit deux injections toutes les 4 semaines.

*Enfants pesant moins de 40 kg :*

**La dose recommandée** est de 100 mg, soit une injection toutes les 4 semaines.

Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.

### **Syndrome hyperéosinophilique**

**La dose recommandée** chez l'adulte est de 300 mg, soit 3 injections toutes les 4 semaines.

Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.

Les instructions concernant l'utilisation de la seringue préremplie sont détaillées au dos de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus de Nucala que vous n'auriez dû**

Si vous pensez avoir injecté trop de Nucala, **demandez conseil à votre médecin.**

### **En cas d'omission d'une dose de Nucala**

Vous (ou votre aidant) devez-vous injecter la dose de Nucala dès que possible. Si vous remarquez au moment de l'injection de la « dose suivante » que vous avez oublié votre injection de la « dose précédente », à ce moment-là injectez la « dose suivante » comme prévue. En cas de doute, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

### **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.

Si les symptômes 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 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 soit administré, à vous ou à votre enfant.

## Les autres effets indésirables incluent :

**Très fréquents** : peuvent affecter **plus d'1 personne sur 10** :

- maux de tête

**Fréquents** : 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).

**Rares** : peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 1 000** :

- 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 au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

La seringue préremplie de Nucala peut être sortie du réfrigérateur et conservée dans sa boîte non ouverte jusqu'à 7 jours à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) et à l'abri de la lumière. Toute seringue restée plus de 7 jours hors du réfrigérateur devra être jetée.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Nucala**

La substance active est le mépolizumab.

Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab.

Les autres composants sont le saccharose, le phosphate de sodium dibasique heptahydraté, l'acide citrique monohydraté, le polysorbate 80, l'édétate disodique, l'eau pour préparations injectables.

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

Nucala se présente sous forme d'une solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle à marron pâle de 1ml contenue dans une seringue préremplie à usage unique.

Nucala est disponible en boîte de 1 seringue préremplie ou en conditionnement multiple contenant 3 x 1 seringues préremplies ou 9 x 1 seringues préremplies.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
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

**България**

Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД  
Тел.: + 359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: + 372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Lietuva**

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”  
Tel: + 370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: + 36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Ljubljana d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 300 2160

slovenia@berlin-chemie.com

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 544 30 730

slovakia@berlin-chemie.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.

Tel: + 39 (0)45 7741111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

Τηλ: +357 80070017

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: + 371 67103210

lv@berlin-chemie.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services 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>

## 7. Instructions d'utilisation de la seringue préremplie 100 mg étape-par-étape

Administrez une fois toutes les 4 semaines

Afin d'utiliser la seringue préremplie, veuillez suivre ces instructions d'utilisation. Si ces instructions ne sont pas suivies, le bon fonctionnement de la seringue préremplie ne peut être assuré. Vous devrez aussi recevoir une formation concernant l'utilisation de la seringue préremplie.

Nucala seringue préremplie est **uniquement** réservé à une administration **sous la peau** (*voie sous-cutanée*).

### Comment conserver Nucala

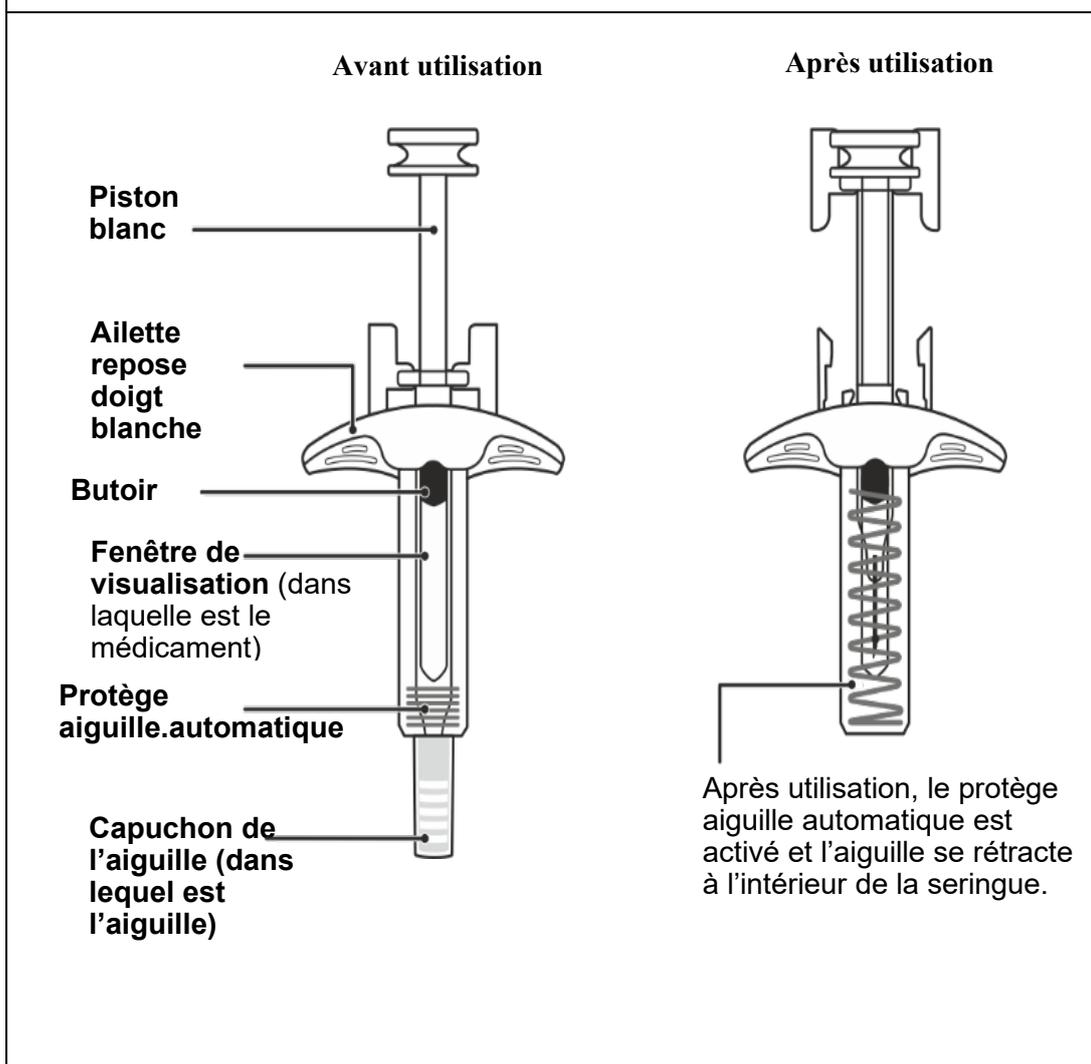
- Conserver au réfrigérateur avant l'utilisation.
- Ne pas congeler.
- Conserver la seringue préremplie dans le carton à l'abri de la lumière.
- A conserver hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si nécessaire, la seringue préremplie peut être conservée dans son emballage d'origine, à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant 7 jours maximum. Par mesure de précaution, jeter la seringue préremplie si elle a été conservée hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.
- Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### Avant d'utiliser Nucala

La seringue préremplie ne doit être utilisée qu'une seule fois puis jetée.

- **Ne pas** partager votre seringue préremplie de Nucala avec une autre personne.
- **Ne pas** secouer la seringue préremplie.
- **Ne pas** utiliser si la seringue préremplie est tombée sur une surface dure.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si elle paraît endommagée.
- **Retirer** le capuchon de l'aiguille juste avant l'injection.

## Connaitre votre seringue préremplie



## Préparez

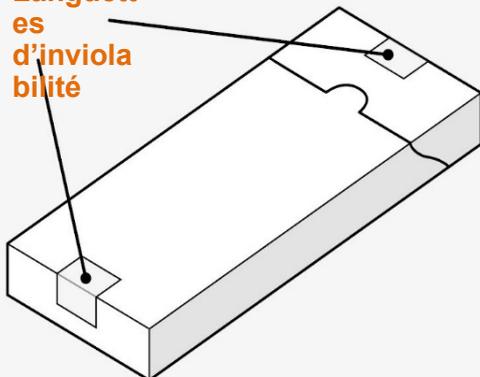
### 1. Préparez ce dont vous avez besoin pour l'injection

Trouvez une surface confortable, bien éclairée et propre. Assurez-vous d'avoir à portée de main :

- La seringue préremplie Nucala
- Une lingette imbibée d'alcool (non incluse dans la boîte)
- Un tampon de gaze ou une boule de coton (non incluse dans la boîte)

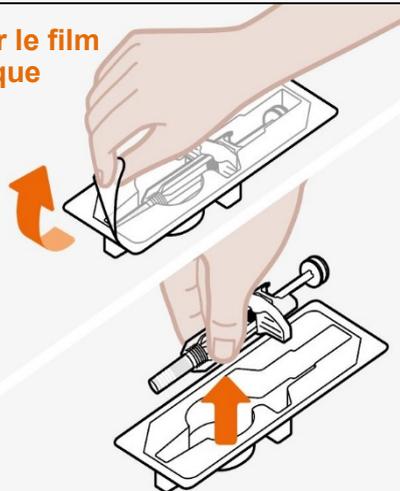
## 2. Sortez votre seringue préremplie de la boîte

Languettes  
es  
d'inviolabilité



Assurez-vous que les languettes d'inviolabilité ne sont pas endommagées

Retirer le film  
plastique



Retirez la seringue de la barquette

- Sortez la boîte du réfrigérateur. Vérifiez que les languettes d'inviolabilité ne sont pas endommagées.
- Retirez la barquette de la boîte.
- Retirez le film plastique couvrant la barquette.
- En tenant le milieu de la seringue, sortez-la soigneusement de la barquette.
- Placez la seringue sur une surface propre et plane, à température ambiante, à l'abri des rayons directs du soleil et hors de la portée des enfants.

**Ne pas utiliser** la seringue si la languette d'inviolabilité de la boîte est endommagée.  
**Ne pas retirer** le capuchon de l'aiguille à ce stade.

## 3. Inspectez le dispositif et attendez 30 minutes avant utilisation

Exp: Mois-Année

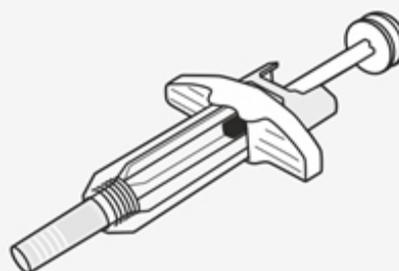
Vérifiez la  
date de  
péremption



Vérifiez le médicament



Attendez 30  
minutes



- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue.
- Regardez au niveau de la fenêtre de visualisation afin de vérifier que le liquide est

limpide (ni aspect trouble ni présence de particules) et incolore à jaune pâle ou brun pâle.

- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la solution.
- Attendez 30 minutes (et pas plus de 8 heures) avant utilisation.

**Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.

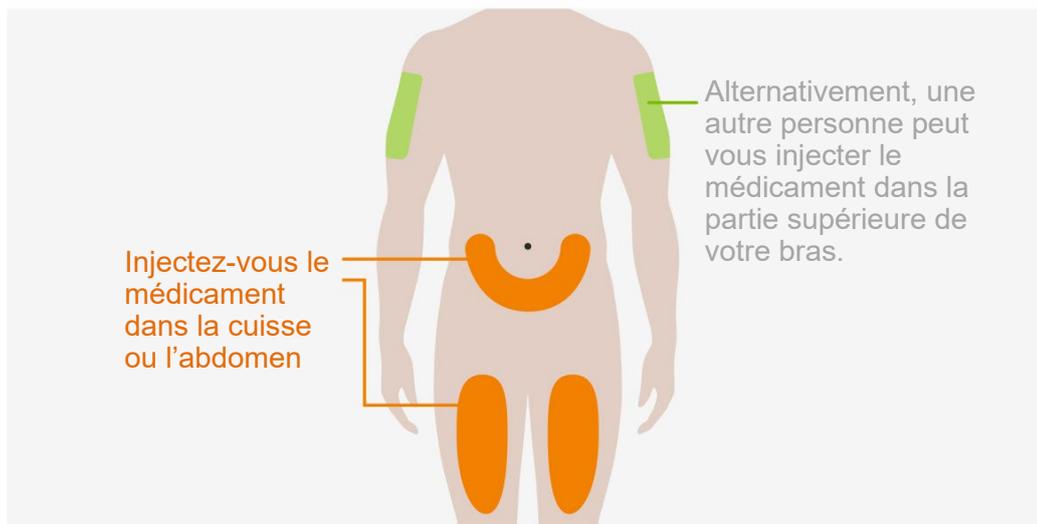
**Ne pas** chauffer la seringue dans un four à micro-onde, dans de l'eau chaude ou au contact direct avec les rayons du soleil.

**Ne pas** injecter si la solution paraît trouble, décolorée ou contient des particules.

**Ne pas** utiliser la seringue si le produit est resté en dehors de l'étui pendant plus de 8 heures.

**Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille à cette étape.

#### 4. Choisissez votre site d'injection

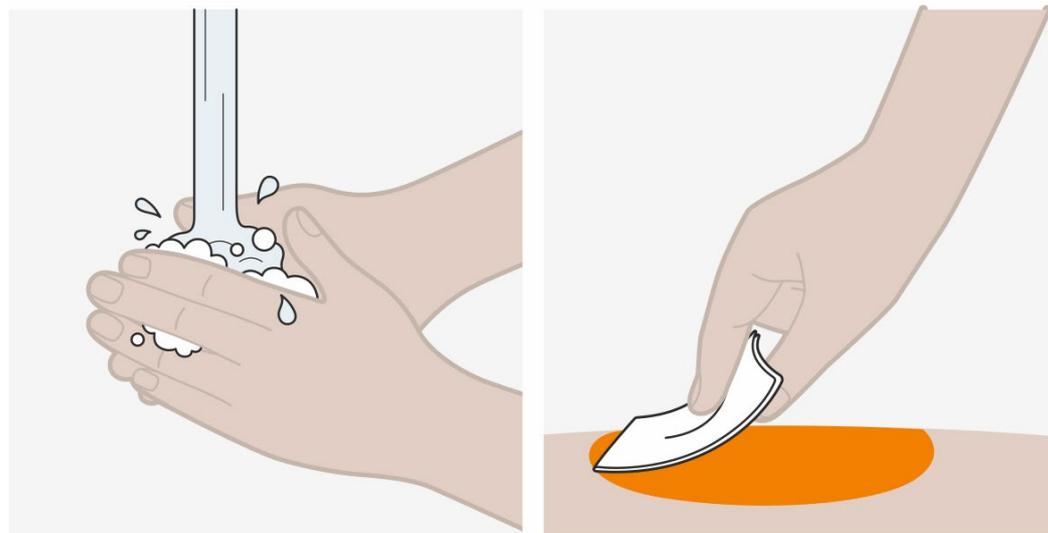


- Vous pouvez injecter Nucala dans vos cuisses ou dans l'abdomen.
- Si une autre personne vous fait l'injection, elle peut aussi l'effectuer dans la partie supérieure de votre bras.
- Si vous avez besoin de plus d'une injection pour atteindre votre dose, laissez un espace d'au moins 5 cm entre chaque site d'injection.

**Ne pas** faire l'injection dans une zone cutanée qui est endommagée, sensible, rouge ou durcie.

**Ne pas** faire l'injection dans les 5 cm situés autour du nombril.

## 5. Nettoyez le site d'injection



- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.
- Nettoyez le site d'injection en essuyant la peau avec une lingette imbibée d'alcool et laissez sécher la peau à l'air libre.

**Ne pas** toucher le site d'injection avant la fin de l'injection.

## Injectez

## 6. Retirez le capuchon de l'aiguille



- Retirez le capuchon de l'aiguille de la seringue, en le tirant fermement et directement tout droit, en éloignant votre main de l'aiguille (comme sur le schéma). Il se peut que vous ayez besoin de tirer le capuchon de l'aiguille assez fermement pour l'enlever.
- **Ne vous inquiétez pas** si vous voyez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Ceci est normal.
- Injectez le médicament directement après avoir retiré le capuchon de l'aiguille, **sans**

**jamais** dépasser 5 minutes après l'avoir retiré.

**Ne pas** laisser l'aiguille être en contact avec une surface.

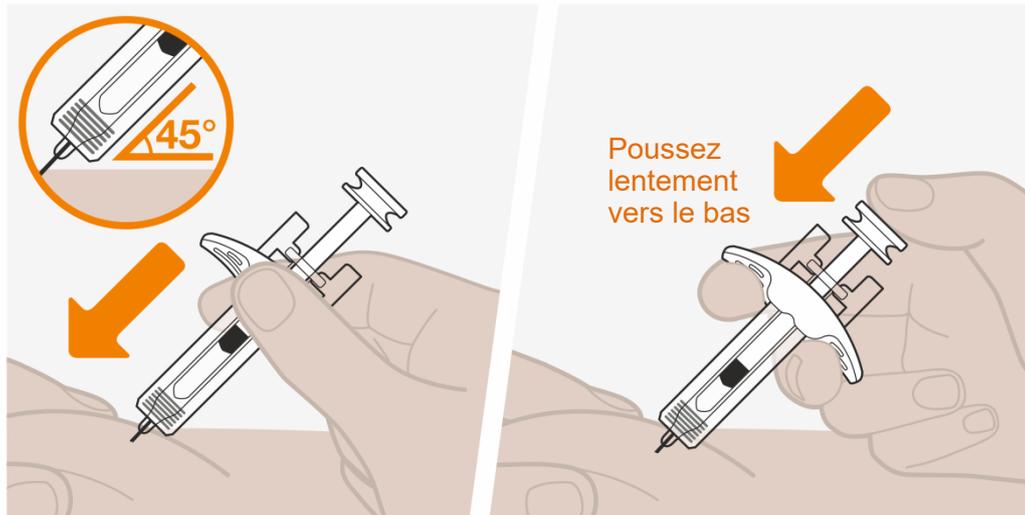
**Ne pas** toucher l'aiguille.

**Ne pas** toucher le piston à ce stade, car vous pourriez accidentellement pousser le liquide en dehors de l'aiguille, et vous ne recevriez pas votre dose complète.

**Ne pas** retirer de bulles d'air de la seringue.

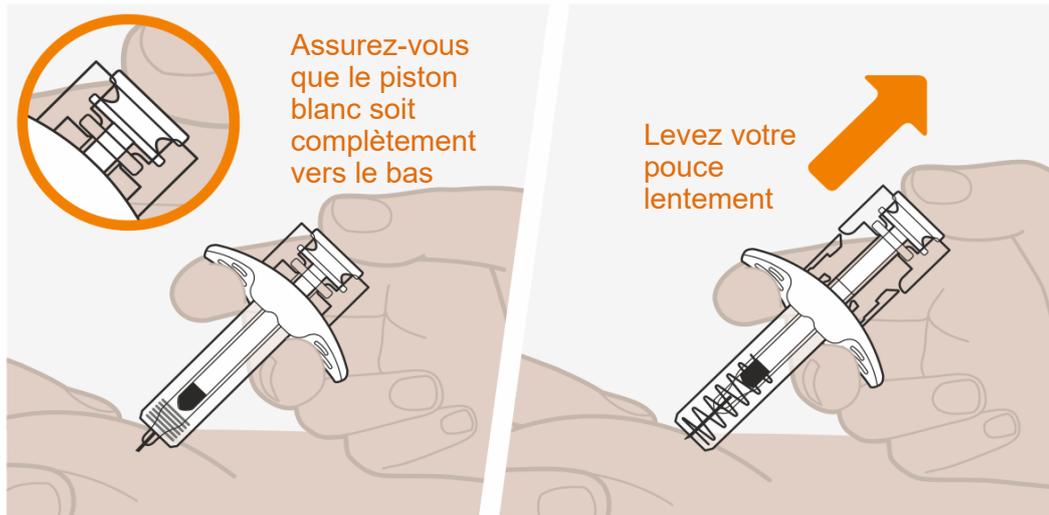
**Ne pas** replacer le capuchon de l'aiguille sur la seringue. Ceci pourrait causer une blessure par piqûre d'aiguille.

## 7. Commencez l'injection



- Utilisez votre main libre pour pincer votre peau autour du site d'injection. Gardez la peau pincée pendant l'injection.
- Insérez entièrement l'aiguille dans la zone de peau pincée avec un léger angle (45°), comme sur le schéma.
- Déplacez votre pouce vers le piston, et posez vos doigts sur le repose doigt blanc, comme sur le schéma.
- Poussez doucement sur le piston vers le bas pour injecter votre dose complète

## 8. Terminez l'injection



- Assurez-vous que le piston soit complètement poussé vers le bas, jusqu'à ce que le butoir atteigne le fond de la seringue et que toute la solution soit injectée.
- Levez votre pouce lentement. Ceci va permettre au piston de remonter, et à l'aiguille de se rétracter dans le corps de la seringue.
- Une fois ces étapes finies, relâchez la peau pincée.
  - Il est possible que vous remarquiez une petite goutte de sang au site d'injection. Ceci est normal. Appliquez doucement une boule de coton ou une compresse sur le site d'injection si nécessaire.
- **Ne pas remettre** le capuchon sur l'aiguille.
- **Ne pas frotter** la peau au niveau du site d'injection.

## Éliminez

## 9. Éliminez la seringue usagée

- Éliminez la seringue usagée et le capuchon de l'aiguille conformément aux exigences locales. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien si nécessaire.
- **Gardez vos seringues usagées et capuchons d'aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Nucala 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

mépolizumab

**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.
- Ce médicament a été prescrit à l'enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de l'enfant dont vous avez la charge
- Si l'enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. 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
7. Instructions d'utilisation de la seringue préremplie étape-par-étape

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

Nucala contient une substance active appelée **mépolizumab**, 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 âgés 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 l'enfant recevant ce médicament, prend déjà des médicaments tels que des traitements inhalés à forte dose mais que son asthme reste mal contrôlé malgré ces médicaments.

Si l'enfant prend des *corticoïdes oraux*, Nucala peut également aider à diminuer la dose quotidienne nécessaire pour contrôler son asthme.

Le mépolizumab, la substance active de Nucala, bloque une protéine appelée *interleukine-5*. En bloquant l'action de cette protéine, il limite la production d'éosinophiles par la moelle osseuse et diminue le nombre d'éosinophiles dans le sang et les poumons.

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

### N'utilisez jamais Nucala :

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

→ **Vérifiez auprès du médecin** si vous pensez que l'enfant est dans ce cas.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous au 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 le médecin ou l'infirmier/ère** si l'asthme de l'enfant reste incontrôlé, ou s'il s'aggrave, après avoir commencé le 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 l'enfant a pu avoir dans le passé une réaction de ce type à la suite d'une injection ou la prise d'un médicament :

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

#### Infections parasitaires

Nucala peut réduire la résistance de l'enfant aux infections causées par certains parasites. S'il a déjà une infection parasitaire, celle-ci devra être traitée avant de pouvoir commencer son traitement par Nucala. S'il vit dans une région où les infections parasitaires sont fréquentes, ou s'il doit voyager vers de telles destinations :

→ **Demandez conseil au médecin** si vous pensez que cela s'applique à l'enfant.

### Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez **les enfants âgés de moins de 6 ans**.

### Autres médicaments et Nucala

**Informez le médecin** si l'enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

### Autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme

✗ **N'arrêtez pas brusquement** de donner à l'enfant les médicaments qu'il prend quotidiennement contre son asthme après avoir commencé son traitement par Nucala. Ces médicaments (en particulier ceux appelés *corticoïdes oraux*) doivent être diminués progressivement, sous la surveillance directe du médecin et en fonction de sa réponse au traitement par Nucala.

### Grossesse et allaitement

Les femmes qui sont enceintes, qui pensent être enceintes ou qui envisagent une grossesse, doivent **demandeur conseil à leur médecin** avant de prendre ce médicament.

Le passage des composants de Nucala dans le lait maternel n'est pas connu. **Les femmes qui allaitent, doivent en parler à leur 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 l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **Nucala contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour une dose de 40 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Nucala**

Nucala est administré par une injection juste sous la peau (*injection par voie sous-cutanée*).

Votre médecin ou votre infirmier/ère décidera si vous pouvez réaliser l'injection de Nucala à l'enfant dont vous avez la charge. Si tel est le cas, ils vous formeront pour vous montrer la façon d'administrer Nucala correctement.

**La dose recommandée** pour un enfant âgé de 6 à 11 ans est 40 mg, soit 1 injection toutes les 4 semaines.

Les instructions concernant l'utilisation de la seringue préremplie sont détaillées au dos de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus de Nucala que vous n'auriez dû**

Si vous pensez avoir injecté trop de Nucala, **demandez conseil à votre médecin.**

### **En cas d'omission d'une dose de Nucala**

Vous devez injecter la dose de Nucala dès que possible. Si vous remarquez au moment de l'injection de la « dose suivante » que vous avez oublié l'injection de la « dose précédente », à ce moment-là injectez seulement la « dose suivante » comme prévue. En cas de doute, demandez au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère.

### **Arrêt du traitement par Nucala**

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

Si les symptômes de l'enfant s'aggravent alors qu'il reçoit des injections de Nucala

→ Appelez le médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'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 suspectez une réaction de ce type chez l'enfant recevant ce traitement.

Si l'enfant a pu avoir une réaction de ce type à la suite d'une injection ou la prise d'un médicament :

➔ **Informez le médecin** avant d'administrer Nucala à votre enfant.

### Les autres effets indésirables incluent :

**Très fréquents** : peuvent affecter plus d'1 personne sur 10 :

- maux de tête

**Fréquents** : 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).

**Rares** : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 :

- réactions allergiques sévères (*anaphylaxie*).

➔ **Contactez immédiatement le médecin ou l'infirmier/ère** si l'enfant présente 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 au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

La seringue préremplie de Nucala peut être sortie du réfrigérateur et conservée dans sa boîte non ouverte jusqu'à 7 jours à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) et à l'abri de la lumière. Toute seringue restée plus de 7 jours hors du réfrigérateur devra être jetée.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Nucala**

La substance active est le mépolizumab.

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 mg de mépolizumab.

Les autres composants sont le saccharose, le phosphate de sodium dibasique heptahydraté, l'acide citrique monohydraté, le polysorbate 80, l'édétate disodique, l'eau pour préparations injectables.

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

Nucala se présente sous forme d'une solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle à marron pâle de 0,4 ml contenue dans une seringue préremplie à usage unique.

Nucala est disponible en boîte de 1 seringue préremplie ou en conditionnement multiple contenant 3 x 1 seringues préremplies.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
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

**България**

Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД  
Тел.: + 359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: + 372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Lietuva**

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”  
Tel: + 370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: + 36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: + 371 67103210  
lv@berlin-chemie.com

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services 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>

## 7. Instructions d'utilisation de la seringue préremplie 40 mg étape-par-étape

Administrez une fois toutes les 4 semaines

Afin d'utiliser la seringue préremplie, veuillez suivre ces instructions d'utilisation. Si ces instructions ne sont pas suivies, le bon fonctionnement de la seringue préremplie ne peut être assuré. Vous devrez aussi recevoir une formation concernant l'utilisation de la seringue préremplie.

Nucala seringue préremplie est **uniquement** réservé à une administration **sous la peau** (*voie sous-cutanée*).

### Comment conserver Nucala

- Conserver au réfrigérateur avant l'utilisation.
- Ne pas congeler.
- Conserver la seringue préremplie dans le carton à l'abri de la lumière.
- A conserver hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si nécessaire, la seringue préremplie peut être conservée dans son emballage d'origine, à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant 7 jours maximum. Par mesure de précaution, jeter la seringue préremplie si elle a été conservée hors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.
- Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### Avant d'utiliser Nucala

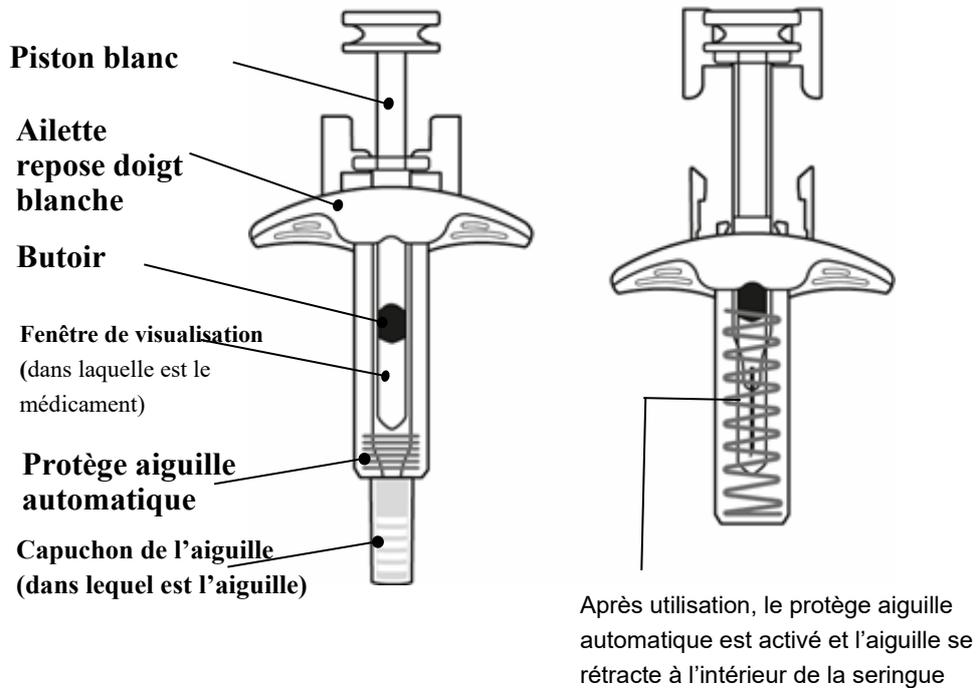
La seringue préremplie ne doit être utilisée qu'une seule fois puis jetée.

- **Ne pas** partager votre seringue préremplie de Nucala avec une autre personne.
- **Ne pas** secouer la seringue préremplie.
- **Ne pas** utiliser si la seringue préremplie est tombée sur une surface dure.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si elle paraît endommagée.
- **Retirer** le capuchon de l'aiguille juste avant l'injection.

## Connaitre votre seringue préremplie

Avant utilisation

Après utilisation



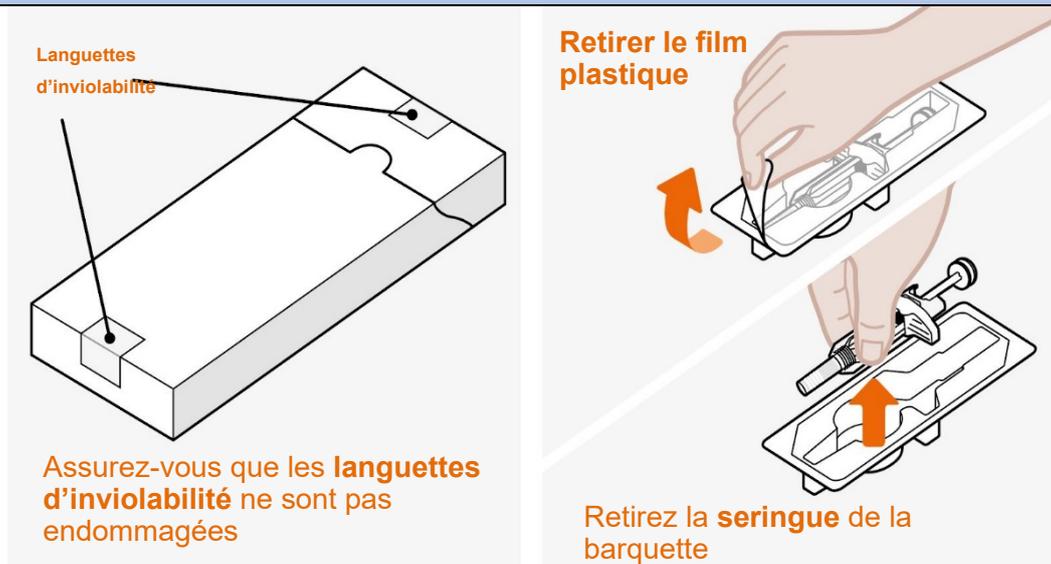
### Préparez

#### 1. Préparez ce dont vous avez besoin pour l'injection

Trouvez une surface confortable, bien éclairée et propre. Assurez-vous d'avoir à portée de main :

- La seringue préremplie Nucala
- Une lingette imbibée d'alcool (non incluse dans la boîte)
- Un tampon de gaze ou une boule de coton (non incluse dans la boîte)

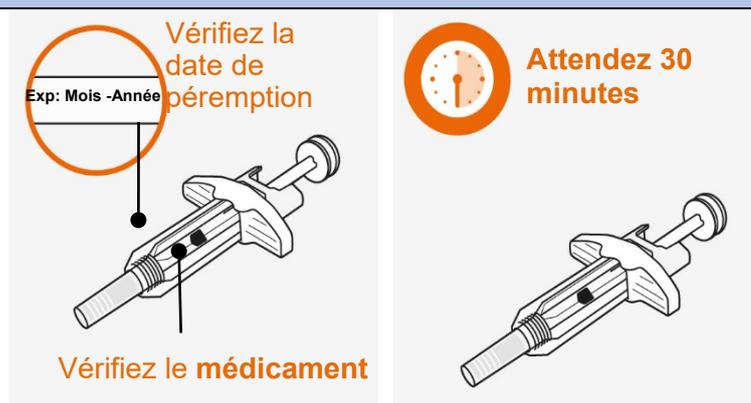
## 2. Sortez votre seringue préremplie de la boîte



- Sortez la boîte du réfrigérateur. Vérifiez que les languettes d'inviolabilité ne sont pas endommagées.
- Retirez la barquette de la boîte.
- Retirez le film plastique couvrant la barquette.
- En tenant le milieu de la seringue, sortez-la soigneusement de la barquette.
- Placez la seringue sur une surface propre et plane, à température ambiante, à l'abri des rayons directs du soleil et hors de la portée des enfants.

**Ne pas utiliser** la seringue si la languette d'inviolabilité de la boîte est endommagée.  
**Ne pas retirer** le capuchon de l'aiguille à ce stade.

## 3. Inspectez le dispositif et attendez 30 minutes avant utilisation



- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue.
- Regardez au niveau de la fenêtre de visualisation afin de vérifier que le liquide est

limpide (ni aspect trouble ni présence de particules) et incolore à jaune pâle ou brun pâle.

- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la solution.
- Attendez 30 minutes (et pas plus de 8 heures) avant utilisation.

**Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.

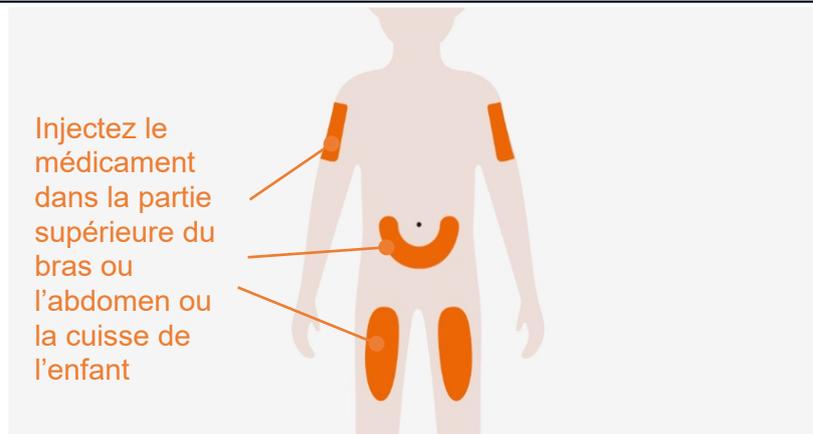
**Ne pas** chauffer la seringue dans un four à micro-onde, dans de l'eau chaude ou au contact direct avec les rayons du soleil.

**Ne pas** injecter si la solution paraît trouble, décolorée ou contient des particules.

**Ne pas** utiliser la seringue si le produit est resté en dehors de l'étui pendant plus de 8 heures.

**Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille à cette étape.

#### 4. Choisissez votre site d'injection

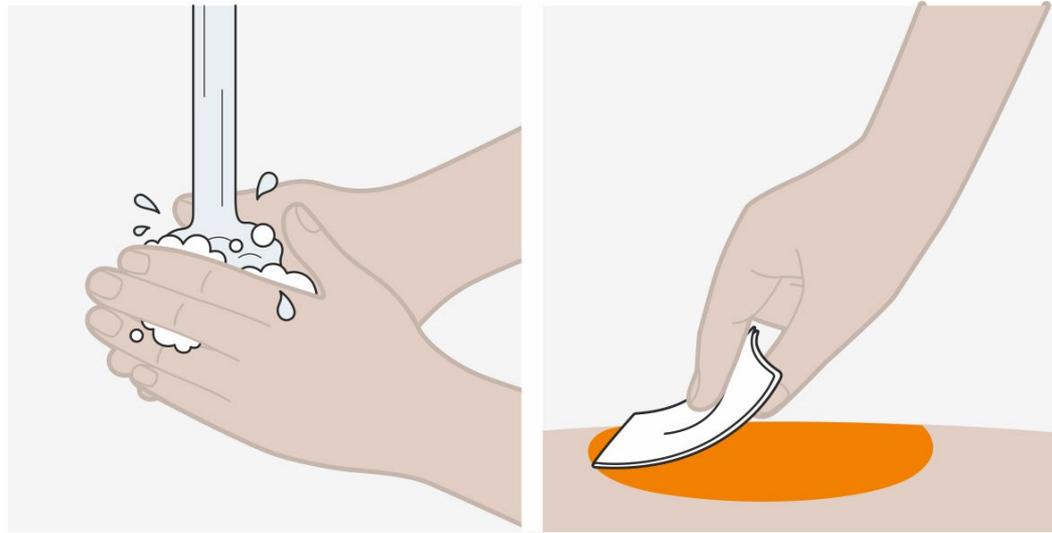


- Vous pouvez injecter Nucala dans la partie supérieure du bras, l'abdomen ou la cuisse de l'enfant dont vous avez la charge.

**Ne pas** faire l'injection dans une zone cutanée qui est endommagée, sensible, rouge ou durcie.

**Ne pas** faire l'injection dans les 5 cm situés autour du nombril.

## 5. Nettoyez le site d'injection



- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.
- Nettoyez le site d'injection en essuyant la peau avec une lingette imbibée d'alcool et laissez sécher la peau à l'air libre.

**Ne pas** toucher le site d'injection avant la fin de l'injection.

## Injectez

## 6. Retirez le capuchon de l'aiguille



- Retirez le capuchon de l'aiguille de la seringue, en le tirant fermement et directement tout droit, en éloignant votre main de l'aiguille (comme sur le schéma). Il se peut que vous ayez besoin de tirer le capuchon de l'aiguille assez fermement pour l'enlever.
- **Ne vous inquiétez pas** si vous voyez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Ceci est normal.
- Injectez le médicament directement après avoir retiré le capuchon de l'aiguille, **sans**

**jamais dépasser 5 minutes** après l'avoir retiré.

**Ne pas** laisser l'aiguille être en contact avec une surface.

**Ne pas** toucher l'aiguille.

**Ne pas** toucher le piston à ce stade, car vous pourriez accidentellement pousser le liquide en dehors de l'aiguille, et vous n'administrerez pas une dose complète.

**Ne pas** retirer de bulles d'air de la seringue.

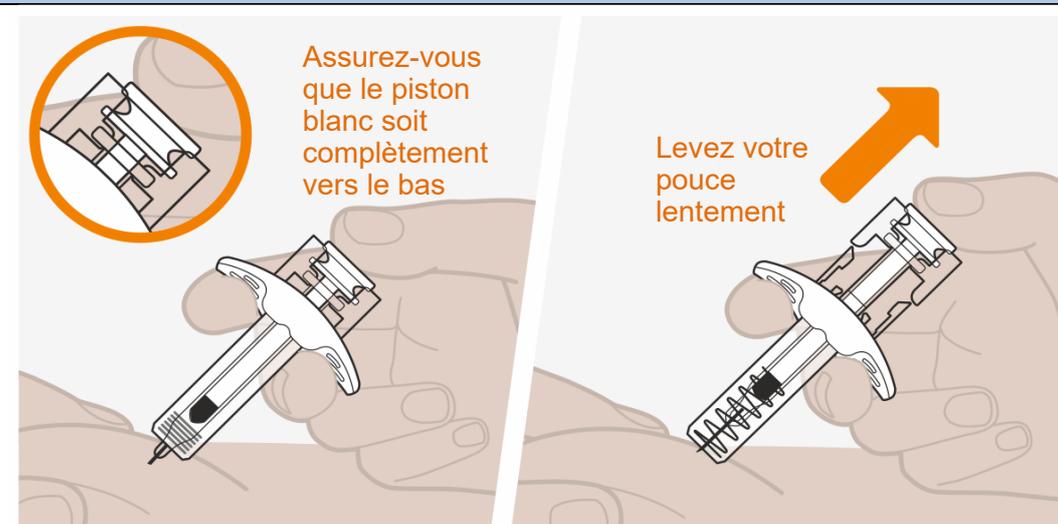
**Ne pas** replacer le capuchon de l'aiguille sur la seringue. Ceci pourrait causer une blessure par piqûre d'aiguille.

## 7. Commencez l'injection



- Utilisez votre main libre pour pincer la peau autour du site d'injection. Gardez la peau pincée pendant l'injection.
- Insérez entièrement l'aiguille dans la zone de peau pincée avec un léger angle (45°), comme sur le schéma.
- Déplacez votre pouce vers le piston, et posez vos doigts sur le repose doigt blanc, comme sur le schéma.
- Poussez doucement sur le piston vers le bas pour injecter la dose complète

## 8. Terminez l'injection



- Assurez-vous que le piston est complètement poussé vers le bas, jusqu'à ce que le butoir atteigne le fond de la seringue et que toute la solution est injectée.
- Levez votre pouce lentement. Ceci va permettre au piston de remonter, et à l'aiguille de se rétracter dans le corps de la seringue.

Une fois ces étapes finies, relâchez la peau pincée.

- Il est possible que vous remarquiez une petite goutte de sang au site d'injection. Ceci est normal. Appliquez doucement une boule de coton ou une compresse sur le site d'injection si nécessaire.
- **Ne pas remettre** le capuchon sur l'aiguille.
- **Ne pas froter** la peau au niveau du site d'injection.

## Éliminez

### 9. Éliminez la seringue usagée

- Éliminez la seringue usagée et le capuchon de l'aiguille conformément aux exigences locales. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien si nécessaire.
- **Gardez vos seringues usagées et capuchons d'aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable mépouzumab

**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
7. Instructions détaillées concernant l'utilisation.

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

Nucala contient une substance active appelée **mépouzumab**, 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** et la **granulomatose éosinophilique avec polyangéite** chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans et plus. Il est également utilisé pour traiter la **polypose naso-sinusienne** et le **syndrome hyperéosinophilique** chez les adultes.

Le mépouzumab, la substance active de Nucala, bloque une protéine appelée *interleukine-5*. En bloquant l'action de cette protéine, il limite la production d'éosinophiles par la moelle osseuse et diminue le nombre d'éosinophiles dans le sang et les poumons.

#### Asthme sévère à éosinophiles

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.

#### Polypose naso-sinusienne

La polypose naso-sinusienne est une maladie qui se caractérise par un excès d'*éosinophiles* (une catégorie de globules blancs) dans le sang et dans les tissus qui tapissent le nez et les sinus. Cela peut entraîner des symptômes tels que nez bouché, perte d'odorat, ainsi que la formation d'excroissances molles ressemblant à de la gelée (appelées polypes nasaux) à l'intérieur du nez.

Nucala réduit le nombre d'éosinophiles dans le sang et peut réduire la taille de vos polypes, soulager votre congestion nasale et aider à éviter une intervention chirurgicale pour les polypes nasaux. Nucala peut également contribuer à réduire le besoin de corticoïdes oraux pour contrôler vos symptômes.

### **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est une maladie dans laquelle les patients présentent un nombre trop élevé d'éosinophiles (une catégorie de globules blancs) dans le sang et dans les tissus et sont également atteints d'une forme de *vascularite*, ce qui signifie qu'ils ont une inflammation des vaisseaux sanguins. Cette maladie affecte le plus souvent les poumons et les sinus mais touche également souvent d'autres organes tels que la peau, le cœur ou les reins.

Nucala permet de contrôler et retarder les exacerbations des symptômes de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Ce médicament peut également aider à réduire la dose quotidienne de *corticoïdes oraux* dont vous avez besoin pour contrôler vos symptômes.

### **Syndrome hyperéosinophilique**

Le syndrome hyperéosinophilique est une maladie dans laquelle les patients présentent un nombre important d'*éosinophiles* (une catégorie de globules blancs) dans le sang. Ces cellules peuvent endommager certains organes du corps, en particulier le cœur, les poumons, les nerfs et la peau. Nucala aide à réduire vos symptômes et à empêcher les poussées. Si vous prenez souvent des médicaments appelés corticoïdes oraux, Nucala permet aussi de réduire leur dose quotidienne dont vous avez besoin pour contrôler vos symptômes/poussées de syndrome hyperéosinophilique.

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

### **N'utilisez jamais Nucala :**

- si vous êtes **allergique** au mepolizumab 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**

### Asthme sévère à éosinophiles et granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les **enfants âgés de moins de 6 ans** pour le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles ou de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

### Polypose naso-sinusienne et syndrome hyperéosinophilique

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez **les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans** pour le traitement de la polypose naso-sinusienne ou du syndrome hyperéosinophilique.

## **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, de la polypose naso-sinusienne, de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou du syndrome hyperéosinophilique**

- ✗ **N'arrêtez pas brusquement** de prendre les médicaments que vous prenez quotidiennement contre votre asthme, votre polypose naso-sinusienne, votre granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou votre syndrome hyperéosinophilique 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.

## **Nucala contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour une dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **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.

### **Asthme sévère à éosinophiles**

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.

**Polypose naso-sinusienne**

Adultes

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

**Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

**La dose recommandée** chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 300 mg, soit 3 injections toutes les 4 semaines.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

*Enfants pesant 40 kg ou plus :*

**La dose recommandée** est de 200 mg, soit deux injections toutes les 4 semaines.

*Enfants pesant moins de 40 kg :*

**La dose recommandée** est de 100 mg, soit une injection toutes les 4 semaines.

Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.

**Syndrome hyperéosinophilique**

Adultes

**La dose recommandée** chez l'adulte est de 300 mg, soit 3 injections toutes les 4 semaines.

Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.

**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.

Si les symptômes 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 :

**Très fréquents** : peuvent affecter **plus d'1 personne sur 10** :

- maux de tête

**Fréquents** : 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).

**Rares** : peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 1 000** :

- 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

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

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

**България**

Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД  
Тел.: + 359 2 454 0950  
bcsotia@berlin-chemie.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: + 372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Lietuva**

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”  
Tel: + 370 52 691 947  
lt@berlin-chemie.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: + 36 23501301  
bc-hu@berlin-chemie.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: + 371 67103210  
lv@berlin-chemie.com

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services 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 :**

### **7. 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. La reconstitution doit 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).

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistré.

#### 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 à partir d'un flacon. 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.

S'il est nécessaire d'utiliser plus d'un flacon pour l'administration de la dose prescrite, répéter les étapes 1 à 3. Il est recommandé que chaque site d'injection soient espacés d'au moins 5 cm.

#### 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.