

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**NUCALA**

Mépolizumab pour injection
poudre lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée (100 mg/mL)

Mépolizumab injectable
solution pour injection par voie sous-cutanée (100 mg/mL)
solution pour injection par voie sous-cutanée (40 mg/0,4 mL)

Inhibiteur de l'interleukine-5 (IL-5)

GlaxoSmithKline Inc.
100, Milverton Drive
Suite 800
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1

Date de l'autorisation initiale :
3 décembre 2015

Date de révision :
28 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270798

*©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
1 INDICATIONS	2021-11
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2022-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2022-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose omise	2022-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières	2021-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-11

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise.....	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	31
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	31
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	31
9.4	Interactions médicament-médicament	31
9.5	Interactions médicament-aliment	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie	32
10.3	Pharmacocinétique	34
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	36
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	36
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	37
14.1	Études cliniques par indication	37
	Asthme éosinophile sévère.....	37
	Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux	44
	Granulomatose éosinophile avec polyangéite	49
	Syndrome hyperéosinophilique.....	54
15	MICROBIOLOGIE.....	57
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	57
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	58
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	65
	DIRECTIVES D'UTILISATION – AUTO-INJECTEUR PRÉREMPLI	73
	DIRECTIVES D'UTILISATION – SERINGUE DE SÉCURITÉ PRÉREMPLIE (100 mg/mL)	81
	DIRECTIVES D'UTILISATION – SERINGUE DE SÉCURITÉ PRÉREMPLIE (40 mg/0,4 mL).....	88

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Asthme éosinophile sévère

Nucala (mépilizumab pour injection/mépilizumab injectable) est indiqué à titre de médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de l'asthme éosinophile sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 ans ou plus) :

- dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé malgré une corticothérapie en inhalation à dose élevée (patients de 18 ans ou plus) ou une corticothérapie en inhalation à dose moyenne ou élevée (patients de 6 à 17 ans), jumelée à un ou plusieurs autres médicaments d'entretien de l'asthme (p. ex., un bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA]); et
- dont le nombre d'éosinophiles dans la circulation sanguine est ≥ 150 cellules/ μL ($0,15 \times 10^9/\text{L}$) au moment d'amorcer le traitement par Nucala OU ≥ 300 cellules/ μL ($0,3 \times 10^9/\text{L}$) au cours des 12 mois précédents.

Nucala n'est pas indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu ou l'état de mal asthmatique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

Nucala est indiqué comme traitement d'entretien en appoint aux corticostéroïdes intranasaux chez les patients adultes atteints de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) de forme sévère qui n'obtiennent pas une maîtrise adéquate de la maladie avec les corticostéroïdes intranasaux seuls.

Granulomatose éosinophile avec polyangéite

Nucala est indiqué en appoint à la corticothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPa).

Syndrome hyperéosinophilique

Nucala est indiqué à titre de médicament d'appoint au traitement standard chez les patients adultes atteints du syndrome hyperéosinophilique (SHE) depuis ≥ 6 mois en l'absence de cause secondaire non hématologique connue.

1.1 Enfants

Asthme éosinophile sévère : Nucala n'est pas indiqué chez les patients de moins de 6 ans. Les données sur l'efficacité et l'innocuité de Nucala chez les patients âgés de moins de 18 ans sont limitées (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

La posologie chez l'enfant a été déterminée à partir de modèles et de simulations appliqués aux données pharmacocinétiques provenant d'adultes et d'enfants (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux : Nucala n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Granulomatose éosinophile avec polyangéite : Nucala n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Syndrome hyperéosinophilique : Nucala n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Les données sur l'efficacité et l'innocuité de Nucala chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Nucala est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au mépolizumab ou à l'un des composants des préparations ou des contenants. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Nucala doit être administré uniquement par injection sous-cutanée.

Nucala doit être utilisé sous la supervision d'un médecin qui est expérimenté dans la surveillance des signes et des symptômes d'hypersensibilité après l'administration d'agents biologiques.

Poudre lyophilisée

Nucala (mépolizumab pour injection) doit être reconstitué et administré par un professionnel de la santé qualifié prêt à prendre en charge l'anaphylaxie pouvant mettre la vie en danger (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Après la reconstitution, Nucala doit être utilisé immédiatement après avoir été prélevé du flacon au moyen d'une seringue (voir la section [4.4 Administration](#)).

Cette forme pharmaceutique est acceptable pour administrer une dose de 40 mg et une dose de 100 mg.

Solution pour seringue de sécurité préremplie ou auto-injecteur prérempli (100 mg/mL)

Nucala (mépolizumab injectable) peut être administré par le patient lui-même ou un soignant si le professionnel de la santé estime que cette façon de faire est acceptable et que le patient ou le soignant a reçu la formation nécessaire concernant la technique d'injection (voir la section [4.4 Administration](#)).

L'auto-injecteur et la seringue préremplis (100 mg/mL) permettent d'administrer une dose de 100 mg de mépolizumab; ils ne conviennent pas aux patients devant recevoir une dose de 40 mg de mépolizumab (soit les enfants de 6 à 11 ans atteints d'asthme éosinophile sévère).

Solution pour seringue de sécurité préremplie (40 mg/0,4 mL)

Nucala (mépilizumab injectable) doit être administré par un professionnel de la santé ou un soignant. Il peut être administré par un soignant si le professionnel de la santé estime que cette façon de faire est acceptable et que le soignant a reçu la formation nécessaire concernant la technique d'injection (voir la section [4.4 Administration](#)).

La seringue préremplie (40 mg/0,4 mL) permet d'administrer une dose de 40 mg de mépilizumab et est destinée uniquement aux enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme éosinophile sévère.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Asthme éosinophile sévère

Adultes et adolescents (≥ 12 ans) :

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

Enfants (de 6 à 11 ans) :

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

Seules la poudre lyophilisée et la seringue préremplie (40 mg/0,4 mL) permettent d'administrer la dose recommandée de 40 mg chez les enfants de 6 à 11 ans (voir la section [4.4 Administration](#)).

Chaque flacon de poudre lyophilisée est destiné à un usage unique chez un seul patient. Toute portion inutilisée du médicament restant dans le flacon doit être jetée.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux :

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

Granulomatose éosinophile avec polyangéite :

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

La dose de 300 mg destinée au traitement de la granulomatose éosinophile avec polyangéite nécessite l'administration de 3 injections distinctes de Nucala à 100 mg (voir la section [4.4 Administration](#)).

Syndrome hyperéosinophilique :

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

La dose de 300 mg destinée au traitement du syndrome hyperéosinophilique nécessite l'administration de 3 injections distinctes de Nucala à 100 mg (voir la section [4.4 Administration](#)).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants

Asthme éosinophile sévère : Nucala n'est pas indiqué chez les patients de moins de 6 ans.

La posologie chez l'enfant a été déterminée à partir de modèles et de simulations appliqués aux données pharmacocinétiques provenant d'adultes et d'enfants (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux : Nucala n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Granulomatose éosinophile avec polyangéite : Nucala n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Syndrome hyperéosinophilique : Nucala n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique

Il est peu probable que la dose doive être adaptée pour les patients atteints d'un trouble hépatique (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale

Il est peu probable que la dose doive être adaptée pour les patients atteints d'un trouble rénal (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.3 Reconstitution

Poudre lyophilisée

Instructions pour la reconstitution : Nucala ne contient aucun agent de conservation; par conséquent, la reconstitution doit être effectuée par un professionnel de la santé dans des conditions aseptiques.

1. Reconstituer la poudre Nucala contenue dans le flacon avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection, en utilisant de préférence une seringue de 2 à 3 mL et une aiguille de calibre 21 à 27. La solution reconstituée renfermera du mépolizumab à une concentration de 100 mg/mL et pourrait être incolore ou légèrement teintée jaune ou brun. Elle ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.
2. Le jet d'eau stérile pour injection doit être dirigé verticalement dans le centre du pain de poudre lyophilisée. Laisser reposer le flacon à la température ambiante pendant la reconstitution, faire tourner doucement le flacon pendant 10 secondes toutes les 15 secondes jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. La reconstitution est habituellement totale 5 minutes après que l'eau stérile a été ajoutée, mais cela peut prendre plus de temps.

*Remarque : **Ne pas agiter** la solution durant la reconstitution, car cela pourrait entraîner la formation excessive de mousse ou la formation d'un précipité.*

3. Si un dispositif mécanique (mélangeur) est utilisé pour reconstituer Nucala, la vitesse de rotation doit être de 450 rpm; on ne doit pas faire tourner le flacon pendant plus de 10 minutes. Autre méthode acceptable : faire tourner le flacon à 1 000 rpm pendant 5 minutes tout au plus.
4. Inspecter visuellement la solution reconstituée de Nucala avant de l'utiliser pour s'assurer qu'elle est claire et exempte de particules. La solution doit être transparente à opalescente et incolore ou légèrement teintée jaune ou brun et ne contenir aucune particule visible. La présence de petites bulles d'air ou d'une petite quantité de mousse est cependant prévisible et s'avère acceptable. Si des particules demeurent présentes dans la solution ou si cette dernière a un aspect trouble ou laiteux, il ne faut pas utiliser la solution.
5. Si plus d'un flacon est requis pour l'administration de la dose prescrite, répéter les étapes 1 à 4.
6. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée de Nucala :
 - doit être conservée à une température inférieure à 30 °C;
 - ne doit pas être congelée;
 - doit être jetée 8 heures après sa reconstitution.

4.4 Administration

Poudre lyophilisée

Instructions pour l'administration de chaque dose de 100 mg : Pour administrer le produit par voie sous-cutanée, on utilisera de préférence une seringue en polypropylène de 1 mL munie d'une aiguille jetable de calibre 21 à 27 de 13 mm (0,5 po).

1. Au moment d'administrer le produit, prélever 1 mL de solution reconstituée de Nucala. Ne pas agiter la solution, car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou d'un précipité.
2. Administrer le produit au moyen d'une injection sous-cutanée de 1 mL (équivalent à 100 mg de mépolizumab) dans la partie supérieure du bras, la cuisse ou l'abdomen.

Si plus d'un flacon est requis pour l'administration de la dose prescrite, répéter les étapes 1 à 2. Les points d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.

Instructions pour l'administration de chaque dose de 40 mg : Pour administrer le produit par voie sous-cutanée, on utilisera de préférence une seringue en polypropylène de 1 mL munie d'une aiguille jetable de calibre 21 à 27 de 13 mm (0,5 po).

1. Au moment d'administrer le produit, prélever 0,4 mL de solution reconstituée de Nucala. **Ne pas agiter** la solution, car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou d'un précipité. Jeter toute portion inutilisée de la solution restant dans le flacon.
2. Administrer le produit au moyen d'une injection sous-cutanée de 0,4 mL (équivalent à 40 mg de mépolizumab) dans la partie supérieure du bras ou la cuisse.

Solution pour seringue de sécurité préremplie ou auto-injecteur prérempli

Les injections sous-cutanées de Nucala peuvent être autoadministrées par le patient ou administrées par un soignant si le professionnel de la santé estime que cette façon de faire est acceptable. Le professionnel de la santé doit fournir au patient ou au soignant la formation nécessaire concernant la technique d'injection ainsi que les directives d'administration avant que Nucala soit utilisé.

L'auto-injecteur et la seringue préremplis (100 mg/mL) permettent d'administrer une dose de 100 mg de mépolizumab; ils ne conviennent pas aux patients devant recevoir une dose de 40 mg de mépolizumab.

La seringue préremplie (40 mg/0,4 mL) permet d'administrer une dose de 40 mg de mépolizumab; elle convient aux patients devant recevoir cette dose, c'est-à-dire les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme éosinophile sévère.

S'assurer que les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS et les DIRECTIVES D'UTILISATION propres au mode d'administration sont suivis.

Directives d'administration :

1. Sortez l'auto-injecteur prérempli ou la seringue préremplie du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection, et laissez à la température ambiante. N'utilisez aucune autre méthode pour réchauffer Nucala.
2. Avant l'administration, vérifiez par la fenêtre de l'auto-injecteur prérempli ou de la seringue préremplie si la solution contient des particules ou si elle a changé de couleur. La solution injectable de Nucala doit être transparente à opalescente et incolore ou légèrement teintée jaune ou brun. Il ne faut pas utiliser la solution injectable de Nucala si elle a changé de couleur, si elle est trouble ou si elle contient des particules. N'utilisez pas l'auto-injecteur prérempli ou la seringue préremplie de Nucala s'il ou si elle tombe sur une surface dure.
3. Faites l'injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, mais pas à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril. Le soignant peut aussi administrer l'injection sous-cutanée dans la partie supérieure du bras.
4. Pour l'utilisation dans les cas de granulomatose éosinophile avec polyangéite et de syndrome hyperéosinophilique, assurez-vous d'utiliser des points d'injection distants d'au moins 5 cm (2 pouces) pour chaque injection sous-cutanée.
5. Il ne faut jamais administrer une injection dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée.

4.5 Dose omise

Poudre lyophilisée

Si l'administration d'une dose est oubliée ou si le patient ne peut pas se présenter à un rendez-vous pour recevoir une des injections, cette dose manquée doit lui être administrée le plus tôt possible.

Solution pour seringue de sécurité préremplie ou auto-injecteur prérempli

Si une dose est oubliée, informez le patient ou le soignant que la dose doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration habituel peut ensuite être repris. S'il est déjà temps d'administrer la dose suivante, administrez celle-ci comme prévu.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas d'expérience clinique liée au surdosage de Nucala.

Dans le cadre d'un essai clinique, des patients atteints de maladie éosinophile à qui on a administré par voie intraveineuse des doses uniques atteignant 1 500 mg n'ont présenté aucun signe de toxicité liée à la dose.

Traitement

Il n'y a pas de traitement particulier à opposer à un surdosage de Nucala. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement de soutien et faire l'objet d'une surveillance appropriée, selon le cas.

Autrement, la prise en charge doit reposer sur l'état clinique du patient ou sur les recommandations du centre national antipoison, le cas échéant.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée Après reconstitution, chaque flacon uniservice contient 100 mg/mL de mépolizumab	Heptahydrate, phosphate de sodium dibasique, polysorbate 80 et saccharose

	<p>Solution pour injection par voie sous-cutanée</p> <p>Chaque auto-injecteur prérempli uniservice contient 100 mg/mL de mépolizumab.</p> <p>Les seringues préremplies uniservices contiennent 40 mg/0,4 mL ou 100 mg/mL de mépolizumab.</p>	<p>Acide citrique monohydraté, édétate disodique dihydraté, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, polysorbate 80 et saccharose</p>
--	--	--

Nucala est offert dans les présentations suivantes :

Poudre lyophilisée

Nucala est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile, sans agent de conservation, pour injection sous-cutanée. Nucala est offert dans un flacon uniservice de 10 mL en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle (sans latex), recouvert d'un opercule en aluminium gris et d'une capsule en plastique.

Chaque flacon uniservice contient 144 mg de mépolizumab lyophilisé. Après reconstitution avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, chaque flacon renferme 100 mg de mépolizumab dans 1 mL; le pH de la solution est de 7,0.

Cette forme pharmaceutique est acceptable pour administrer une dose de 40 mg ou de 100 mg/mL.

Solution pour seringue de sécurité préremplie ou auto-injecteur prérempli

Nucala est offert sous forme de solution stérile, transparente à opalescente, incolore ou légèrement teintée jaune ou brun, sans agent de conservation, pour injection sous-cutanée, dans les présentations suivantes :

- auto-injecteur prérempli unidosé de 1 mL, muni d'une aiguille fixe de 13 mm (0,5 po), de calibre 29;
- seringue préremplie unidosé de 1 mL, munie d'une aiguille fixe de 13 mm (0,5 po), de calibre 29, avec protecteur d'aiguille;
- seringue préremplie unidosé de 0,4 mL, munie d'une aiguille fixe de 13 mm (0,5 po), de calibre 29, avec protecteur d'aiguille.

Chaque auto-injecteur prérempli ou seringue préremplie de 1 mL renferme 100 mg de mépolizumab; le pH de la solution est de 6,3. Ni l'auto-injecteur ni la seringue préremplis ne conviennent aux patients devant recevoir une dose de 40 mg de mépolizumab.

Chaque seringue préremplie de 0,4 mL renferme 40 mg de mépolizumab; le pH de la solution est de 6,3. Cette présentation convient aux patients devant recevoir une dose de 40 mg de mépolizumab.

Description

Nucala (mépouzumab pour injection ou mépouzumab injectable) est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa qui se lie avec une grande affinité et une haute spécificité à l'interleukine-5 (IL-5) soluble. Le mépouzumab, dont la masse moléculaire est d'environ 149 kDa, est produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Symptômes d'asthme aigu ou aggravation de la maladie

Nucala ne doit pas être utilisé pour le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme.

Des effets indésirables liés à l'asthme ou des exacerbations de l'asthme peuvent survenir durant le traitement par Nucala. On doit recommander aux patients de consulter un médecin si leurs symptômes d'asthme ne s'atténuent pas ou s'intensifient après le début du traitement par Nucala.

Réduction des doses de corticostéroïdes

Il n'est pas recommandé de cesser brusquement l'administration de corticostéroïdes après avoir amorcé le traitement par Nucala. S'il y a lieu de réduire les doses de corticostéroïdes, ces réductions doivent être faites de manière graduelle et sous la supervision d'un médecin.

Diagnostic du syndrome hyperéosinophilique par sous-groupes

Étant donné que le schéma de traitement du SHE diffère d'un sous-groupe de patients à un autre, le dépistage génétique de la mutation FIP1L1-PDGFR α doit être effectué en vue de faciliter la détermination de la variante du SHE et d'optimiser le choix du traitement.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à l'administration

Des réactions générales immédiates ou tardives, notamment des réactions d'hypersensibilité (p. ex., anaphylaxie, urticaire, œdème de Quincke, éruption cutanée, bronchospasme, hypotension) sont survenues après l'administration de Nucala. Ces réactions se sont généralement produites au cours des heures ayant suivi l'administration du médicament, mais elles sont survenues tardivement dans certains cas (c.-à-d. après quelques jours). Elles peuvent se manifester pour la première fois longtemps après le début du traitement.

Infections parasitaires

Les éosinophiles peuvent participer à la réaction immunologique déclenchée par certaines infections helminthiques. Les patients qui présentaient des infections helminthiques préexistantes ont été exclus du programme d'essais cliniques. Chez ces patients, on doit traiter l'infection helminthique avant d'amorcer le traitement par Nucala. Si les patients deviennent infectés tandis qu'ils reçoivent un traitement par Nucala et qu'ils ne répondent pas au traitement antihelminthique recommandé, on doit envisager de cesser temporairement l'administration de Nucala.

Infection opportuniste : zona

Lors des essais cliniques contrôlés, deux cas de zona constituant un effet indésirable grave sont survenus chez les sujets traités par Nucala, comparativement à un cas chez les patients du groupe placebo (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il convient d'envisager la vaccination contre le zona avant d'entreprendre le traitement par Nucala si cela est justifié sur le plan médical.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de Nucala n'a fait l'objet d'aucune étude chez la femme enceinte et aucune donnée relative à son effet sur la fertilité chez l'être humain n'est disponible (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Un trop petit nombre de grossesses a été signalé au cours des essais cliniques pour qu'on puisse rendre compte des résultats relatifs à la santé maternelle et fœtale ainsi qu'au développement du fœtus.

Nucala ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes, sauf si les bienfaits attendus pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus. On doit recommander aux patientes de communiquer avec leur médecin si elles tombent enceintes durant le traitement par Nucala ou au cours des 4 mois suivant l'arrêt du traitement.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée concernant la présence du mépolizumab dans le lait maternel humain, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Une décision s'impose, soit cesser l'allaitement, soit arrêter l'administration de Nucala, en tenant compte de l'importance de l'allaitement pour le nourrisson d'une part et de l'importance du médicament pour la santé de la mère d'autre part.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

Les patients de moins de 6 ans n'étaient pas admis aux essais cliniques sur Nucala dans le traitement de l'asthme éosinophile sévère. On dispose de données cliniques limitées sur l'efficacité et l'innocuité de ce médicament chez les jeunes de moins de 18 ans. Au total, 28 des 1 327 patients (2,1 %) admis aux essais cliniques contrôlés par placebo sur Nucala dans le traitement de l'asthme sévère étaient âgés de 12 à 17 ans, et 36 patients âgés de 6 à 11 ans ont été admis à l'essai clinique non contrôlé sur Nucala dans le traitement de l'asthme sévère.

Les patients de moins de 18 ans n'étaient pas admis à l'essai clinique sur Nucala dans le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux.

Les patients de moins de 18 ans n'étaient pas admis à l'essai clinique sur Nucala dans le traitement de

la granulomatose éosinophile avec polyangéite.

Nucala n'est pas indiqué pour le traitement du syndrome hyperéosinophilique chez les patients de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Les données sur l'efficacité et l'innocuité de Nucala chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Asthme éosinophile sévère : Au total, 119 des 1 327 patients (9,0 %) admis aux essais cliniques contrôlés par placebo sur Nucala dans le traitement de l'asthme sévère étaient âgés de 65 ans ou plus.

RSCaPN : Au total, 56 des 407 patients (14 %) admis à l'essai clinique sur Nucala dans le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux étaient âgés de 65 ans ou plus.

GEPA : Au total, 17 des 136 patients (13 %) admis à l'essai clinique sur Nucala dans le traitement de la granulomatose éosinophile avec polyangéite étaient âgés de 65 ans ou plus.

SHE : Au total, 14 des 108 patients (13 %) admis à l'essai clinique sur Nucala dans le traitement du syndrome hyperéosinophilique étaient âgés de 65 ans ou plus.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au cours des études cliniques réalisées chez des patients adultes et adolescents atteints d'asthme éosinophile sévère, les effets indésirables du médicament le plus souvent signalés (effets considérés comme étant possiblement liés au traitement par le mépolizumab) durant le traitement par Nucala ont été les céphalées, les réactions au point d'injection et la dorsalgie. Au cours d'une étude clinique menée chez des enfants atteints d'asthme éosinophile sévère, les effets indésirables du médicament signalés le plus fréquemment ont été les céphalées, les réactions au point d'injection, la douleur abdominale haute, l'eczéma et la pharyngite.

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes atteints de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, les céphalées ont été l'effet indésirable du médicament signalé le plus fréquemment durant le traitement par Nucala.

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes atteints de granulomatose éosinophile avec polyangéite, les céphalées ont été l'effet indésirable du médicament signalé le plus fréquemment durant le traitement par Nucala.

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes atteints du syndrome hyperéosinophilique, les céphalées ont été l'effet indésirable du médicament signalé le plus fréquemment durant le traitement par Nucala.

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées dans les heures ou les jours suivant le traitement par Nucala, notamment anaphylaxie, enflure du visage, de la bouche et/ou de la langue; évanouissement, étourdissements ou sensation ébrieuse; urticaire; problèmes respiratoires et éruption cutanée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Asthme éosinophile sévère

Adultes et adolescents (≥ 12 ans)

On a évalué l'innocuité du mépolizumab dans le cadre de trois essais cliniques multicentriques contrôlés par placebo avec répartition aléatoire, d'une durée de 24 à 52 semaines, et de trois études de prolongation ouvertes non contrôlées dans le cadre desquelles les patients ont reçu le traitement pendant une période médiane de 2,8 ans (extrêmes : 4 semaines et 4,5 ans). Au total, 1 327 patients adultes et adolescents atteints d'asthme éosinophile sévère ont reçu par voie sous-cutanée (s.c.) ou intraveineuse (i.v.) une dose de mépolizumab ou un placebo au cours des essais contrôlés avec répartition aléatoire. Le profil d'innocuité était comparable dans les groupes ayant reçu le mépolizumab par voie s.c. (Nucala à 100 mg) ou i.v. (75 mg, 250 mg et 750 mg).

Deux des trois études contrôlées par placebo (MEA115588 et MEA115575) portaient sur Nucala à 100 mg administré par voie s.c. Les effets indésirables qui ont été signalés par au moins 1 % des patients qui prenaient Nucala à 100 mg par voie s.c. et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo (différence ≥ 1 % par rapport au placebo) au cours des études contrôlées par placebo sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2 Effets indésirables survenus durant le traitement par Nucala à une fréquence ≥ 1 % et dépassant de ≥ 1 % celle observée dans le groupe placebo, chez des sujets adultes et adolescents atteints d'asthme éosinophile sévère, dans le cadre des études contrôlées par placebo (MEA115588 et MEA115575)

Effets indésirables ¹	Nucala 100 mg s.c. (N = 263) n (%)	Placebo (N = 257) n (%)
Affections oculaires		
Augmentation de la sécrétion lacrymale	4 (1,5 %)	0
Affections gastro-intestinales		
Maladie de reflux gastro-oesophagien	8 (3,0 %)	3 (1,2 %)
Bouche sèche	4 (1,5 %)	0
Trouble gastro-intestinal	3 (1,1 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		

Effets indésirables¹	Nucala 100 mg s.c. (N = 263) n (%)	Placebo (N = 257) n (%)
Réaction au site d'injection ²	21 (8,0 %)	8 (3,1 %)
Douleur thoracique	5 (1,9 %)	2 (0,8 %)
Tuméfaction locale	3 (1,1 %)	0
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	10 (3,8 %)	5 (1,9 %)
Pharyngite	7 (2,7 %)	4 (1,6 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Entorse d'un ligament	3 (1,1 %)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	16 (6,1 %)	13 (5,1 %)
Dorsalgie	16 (6,1 %)	9 (3,5 %)
Contractures musculaires	7 (2,7 %)	1 (0,4 %)
Douleur musculosquelettique	4 (1,5 %)	1 (0,4 %)
Cervicalgie	4 (1,5 %)	0
Raideur musculosquelettique	3 (1,1 %)	0
Tendinite	3 (1,1 %)	0
Affections du système nerveux		
Céphalée	53 (20,2 %)	47 (18,3 %)
Affections psychiatriques		
Insomnie	7 (2,7 %)	3 (1,2 %)
Affections des organes de reproduction et du sein		
Dysménorrhée	3 (1,1 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Congestion nasale	7 (2,7 %)	2 (0,8 %)
Rhinorrhée	5 (1,9 %)	1 (0,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eczéma	11 (4,2 %)	2 (0,8 %)

¹ Selon MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*; Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments), version 16.1

² Les symptômes le plus souvent associés aux injections sous-cutanées comprenaient la douleur, l'érythème, l'enflure, les démangeaisons et la sensation de brûlure.

Les effets indésirables du médicament chez les patients adultes et adolescents (effets considérés comme étant possiblement liés au traitement par le mépolizumab) ont été établis après l'évaluation de toutes les données issues des trois essais contrôlés par placebo avec répartition aléatoire et comprenaient les suivants : céphalées (effet très fréquent; $\geq 1/10$) et pharyngite, infection des voies

respiratoires inférieures, infection des voies urinaires, congestion nasale, douleur abdominale haute, eczéma, dorsalgie, pyrexie et réactions au point d'injection (tous des effets fréquents; de $\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Le profil d'innocuité de Nucala dans un sous-ensemble particulier de sujets adultes et adolescents atteints d'asthme éosinophile sévère (n = 998) qui toléraient Nucala, qui ont participé aux études de prolongation ouvertes non contrôlées et qui ont reçu 100 mg de Nucala par voie s.c. toutes les 4 semaines pendant une période médiane de 2,8 ans (extrêmes : 4 semaines et 4,5 ans), cadre avec celui observé durant les études contrôlées par placebo.

Enfants et adolescents (de 6 à 17 ans)

L'innocuité du mépolizumab chez les adolescents (de 12 à 17 ans) atteints d'asthme éosinophile sévère a été étudiée chez 37 patients dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées par placebo, dont 27 adolescents inscrits à deux de ces études (MEA115588 et MEA115575); les données sur l'innocuité provenant de ces 27 adolescents figurent dans l'ensemble de données recueillies chez les adultes et les adolescents présenté ci-dessus.

L'innocuité du mépolizumab chez les enfants (de 6 à 11 ans) atteints d'asthme éosinophile sévère a été étudiée chez 36 patients dans le cadre d'une étude ouverte non contrôlée (200363). Les patients ont reçu Nucala par voie s.c. à la dose de 40 mg (poids corporel < 40 kg) ou de 100 mg (poids corporel ≥ 40 kg) une fois toutes les 4 semaines, pendant 12 semaines (phase de traitement à court terme). Après une interruption du traitement pendant 8 semaines, 30 enfants ont de nouveau reçu Nucala sur une période de 52 semaines (phase de traitement à long terme). Aucun effet indésirable ne s'est ajouté à ceux signalés au cours des essais sur l'asthme sévère menés chez les adultes et les adolescents. Les effets indésirables qui ont été signalés par plus de 1 patient recevant Nucala dans le cadre de cette étude sont présentés au [Tableau 3](#).

Tableau 3 Effets indésirables survenus durant le traitement chez > 1 enfant (de 6 à 11 ans) atteint d'asthme éosinophile sévère (étude 200363)

Phase de traitement à court terme (12 semaines)		Phase de traitement à long terme (52 semaines)	
Effets indésirables ¹	Nucala s.c. (N = 36) n (%)	Effets indésirables ²	Nucala s.c. (N = 30) n (%)
Affections gastro-intestinales			
Nausée	3 (8)	Douleur abdominale haute	3 (10)
Constipation	2 (6)	Constipation	2 (7)
Vomissement	2 (6)	Diarrhée	2 (7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Réaction au site d'injection	5 (14)	Fièvre	2 (7)
Douleur	2 (6)	-	-
Infections et infestations			
Nasopharyngite	4 (11)	Bronchite	9 (30)
Infection des voies aériennes supérieures	3 (8)	Nasopharyngite	6 (20)
Infection des voies aériennes inférieures	2 (6)	Infection des voies aériennes supérieures	5 (17)
Sinusite	2 (6)	Grippe	4 (13)
Infection virale des voies aériennes supérieures	2 (6)	Pharyngite	3 (10)
-	-	Infection virale des voies aériennes supérieures	3 (10)
-	-	Conjonctivite	2 (7)
-	-	Infection de l'oreille	2 (7)
-	-	Gastroentérite	2 (7)
-	-	Impétigo	2 (7)
-	-	Infection des voies aériennes inférieures	2 (7)
-	-	Rhinite	2 (7)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
-	-	Dorsalgie	2 (7)
Affections du système nerveux			
Céphalée	5 (14)	Céphalée	8 (27)
Sensation vertigineuse	2 (6)	-	-
Affections psychiatriques			
-	-	Agression	2 (7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Asthme	4 (11)	Asthme	7 (23)
Sibilances	3 (8)	Toux	3 (10)
Douleur oropharyngée	2 (6)	Épistaxis	3 (10)
Gorge rouge	2 (6)	-	-

Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash	2 (6)	Eczéma	3 (10)
-	-	Dermatite atopique	2 (7)
-	-	Rash	2 (7)

¹ MedDRA, version 19.1

² MedDRA, version 20.1

Information supplémentaire sur les effets indésirables

Les données recueillies chez les adultes et les adolescents qui sont résumées ci-dessous proviennent de trois essais cliniques contrôlés par placebo avec répartition aléatoire d'une durée de 24 à 52 semaines qui ont été menés à terme chez des sujets atteints d'asthme éosinophile sévère ayant reçu le mépolizumab (Nucala à 100 mg par voie s.c. ou mépolizumab à 75, 250 ou 750 mg par voie i.v.) ou un placebo. Les données sont présentées pour le groupe traité par Nucala (100 mg s.c.) et pour tous les sujets ayant reçu le mépolizumab, peu importe la dose (groupe « mépolizumab toutes doses confondues »). De plus, les données relatives aux enfants (de 6 à 11 ans) proviennent de l'étude 200363.

Décès

Au cours des études contrôlées par placebo menées chez des adultes et des adolescents, 5 sujets sont décédés : 3 sujets (< 1 %) recevant le mépolizumab (pancréatite aiguë sévère et choc septique chez 1 sujet recevant la dose de 250 mg i.v.; asthme chez 1 sujet recevant la dose de 250 mg i.v.; suicide par asphyxie chez 1 sujet recevant la dose de 750 mg i.v.) et 2 sujets (< 1 %) recevant le placebo (accident de la route; aspiration et hémorragie gastro-intestinale). Aucun des décès n'a été jugé par l'investigateur comme étant lié au médicament à l'étude.

Aucun décès n'a été signalé chez les enfants qui ont reçu Nucala dans le cadre de l'étude 200363.

Effets indésirables graves

Au cours des études contrôlées par placebo menées chez des adultes et des adolescents, des effets indésirables graves ont été signalés chez 6 % des sujets traités par Nucala, 10 % des sujets du groupe « mépolizumab toutes doses confondues » et 15 % des sujets recevant le placebo. La fréquence des cas d'asthme constituant un effet indésirable grave a été de 2 % chez les sujets traités par Nucala, de 5 % chez les sujets du groupe « mépolizumab toutes doses confondues » et de 9 % chez les sujets recevant le placebo.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 17 % et 23 % des enfants traités par Nucala au cours des phases de traitement à court et à long terme de l'étude 200363, respectivement. Des cas d'asthme constituant un effet indésirable grave sont survenus chez 8 % et 17 % des sujets, respectivement.

Effets indésirables ayant mené à l'abandon de l'essai clinique

Au cours des essais contrôlés par placebo menés chez des adultes et des adolescents, 2 % des sujets traités par Nucala et 3 % des sujets du groupe « mépolizumab toutes doses confondues » ont abandonné l'essai en raison d'un effet indésirable, comparativement à 3 % des sujets recevant un

placebo. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment mené à l'abandon était l'asthme, qui a été signalé par moins de 1 % des sujets du groupe « mépolizumab toutes doses confondues » et du groupe placebo; aucun cas d'abandon attribuable à l'asthme n'a été recensé dans le groupe Nucala. Chez les sujets du groupe Nucala, les effets indésirables ayant mené à l'abandon comprenaient le flutter auriculaire (1 sujet), la réaction au point d'injection (1 sujet) et l'urticaire (1 sujet). Un autre sujet a été retiré de l'étude après avoir reçu une dose de Nucala, en raison d'une affection médicale préexistante, soit un bloc de branche gauche. Les effets indésirables qui ont mené à l'abandon dans le groupe « mépolizumab toutes doses confondues » et qui sont survenus chez plus d'un sujet comprenaient l'hypersensibilité (3 sujets : 1 recevant la dose de 250 mg i.v. et 2 recevant la dose de 750 mg i.v.) et l'arthralgie (2 sujets : 1 recevant la dose de 75 mg i.v. et 1 recevant la dose de 250 mg i.v.).

Un enfant recevant Nucala a été retiré de l'étude 200363 en raison d'une aggravation de l'asthme.

Immunogénicité

La détection des anticorps anti-médicament est fortement dépendante de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, la fréquence observée de résultats positifs quant à la présence d'anticorps (y compris d'anticorps neutralisants) peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie utilisée, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et la présence de maladies sous-jacentes.

Au cours des études cliniques contrôlées par placebo menées chez des adultes et des adolescents, des anticorps anti-mépolizumab ont été détectables chez 15 des 260 sujets (6 %) traités par Nucala à la dose de 100 mg administrée par voie s.c. toutes les 4 semaines après l'administration d'au moins une dose du médicament, et des anticorps neutralisants ont été détectés chez 1 adulte traité par Nucala. Dans le cadre de l'étude 200363, des anticorps anti-mépolizumab ont été détectables chez 2 enfants sur 35 (6 %) après l'administration d'au moins une dose de Nucala durant la phase de traitement à court terme (12 semaines) de l'étude; aucun enfant n'a présenté des anticorps neutralisants détectables. Aucun enfant n'a présenté des anticorps anti-mépolizumab détectables durant la phase de traitement à long terme (52 semaines) de l'étude.

Dans l'ensemble, les répercussions cliniques de la présence d'anticorps anti-mépolizumab sont inconnues.

Le profil d'immunogénicité de Nucala dans un sous-ensemble particulier de sujets adultes et adolescents atteints d'asthme éosinophile sévère (n = 998) qui toléraient Nucala et ont participé aux études de prolongation ouvertes non contrôlées cadre avec celui observé durant les études contrôlées par placebo; 60 des 992 sujets (6 %) traités par Nucala ont présenté des taux détectables d'anticorps anti-mépolizumab. Tous les sujets ont obtenu des résultats négatifs au test de détection des anticorps neutralisants.

Effets indésirables d'intérêt particulier

Réactions allergiques générales : Chez les adultes et les adolescents, des réactions générales d'hypersensibilité ont été signalées chez 1 % des sujets traités par Nucala, 1 % des sujets du groupe « mépolizumab toutes doses confondues » et 2 % des sujets recevant le placebo. Toutes les réactions d'hypersensibilité signalées étaient d'intensité légère ou modérée.

Des manifestations générales d'hypersensibilité ont été signalées chez 3 % et 7 % des enfants au cours des phases de traitement à court et à long terme de l'étude 200363, respectivement. Lors de la phase à court terme, 1 enfant a signalé un prurit d'intensité légère. Lors de la phase à long terme, 1 enfant a signalé une éruption cutanée et un prurit d'intensité modérée, et 1 enfant a signalé une manifestation grave (choc anaphylactique résultant d'une allergie aux arachides) d'intensité sévère; il a été déterminé que le choc anaphylactique n'était pas lié à Nucala. Toutes les manifestations se sont résorbées sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement par Nucala.

Infections : Dans l'ensemble, chez les adultes et les adolescents, les cas d'infection ont été signalés à une fréquence comparable dans les groupes Nucala (52 %), « mépolizumab toutes doses confondues » (57 %) et placebo (58 %). Des infections graves ont été signalées chez 3 % des sujets des groupes Nucala, « mépolizumab toutes doses confondues » et placebo. Parmi les manifestations infectieuses graves signalées chez plus de 1 sujet du groupe « mépolizumab toutes doses confondues », on comptait la pneumonie (4 sujets : 1 traité par Nucala, 1 recevant la dose de 75 mg i.v., 2 recevant la dose de 750 mg i.v., et 3 sujets du groupe placebo); la pneumonie lobaire (2 sujets recevant la dose de 75 mg et 1 sujet du groupe placebo); et le zona (2 sujets traités par Nucala et aucun sujet du groupe placebo). Les infections opportunistes ont été peu fréquentes. Elles ont été rapportées chez moins de 1 % des sujets du groupe placebo et chez 1 % des sujets recevant Nucala. Un sujet du groupe Nucala a fait état d'une infection helminthique, soit une gastro-entérite parasitaire, qui s'est résorbée après l'administration d'un traitement et n'a pas nécessité l'arrêt de Nucala.

Des manifestations infectieuses ont été signalées chez 50 % et 73 % des enfants traités par Nucala au cours des phases de traitement à court et à long terme de l'étude 200363, respectivement. Les infections étaient graves dans 8 % et 3 % des cas, respectivement.

Effets cardiovasculaires : Chez les adultes et les adolescents, des effets cardiovasculaires ont été signalés chez 3 % des patients du groupe placebo et du groupe « mépolizumab toutes doses confondues » et chez 2 % des patients recevant le mépolizumab à 100 mg s.c. ou à 75 mg i.v. Des effets cardiaques graves ont été signalés chez moins de 1 % des sujets des groupes Nucala, « mépolizumab toutes doses confondues » et placebo.

Des effets vasculaires ont été signalés à une fréquence comparable dans les groupes Nucala (3 %), « mépolizumab toutes doses confondues » (5 %) et placebo (6 %). Des effets vasculaires graves ont été signalés chez moins de 1 % des patients du groupe « mépolizumab toutes doses confondues » et chez 0 % des patients des groupes Nucala et placebo.

Aucun effet cardiovasculaire durant le traitement n'a été signalé chez les enfants dans le cadre de l'étude 200363.

Réactions au point d'injection : Chez les adultes et les adolescents, des réactions au point d'injection ont été signalées plus souvent dans le groupe Nucala (8 %) que dans le groupe « mépolizumab toutes doses confondues » et le groupe placebo (3 % dans les deux cas). D'intensité légère ou modérée, les symptômes comprenaient les suivants : éruption cutanée, démangeaisons, enflure, sensation de brûlure et douleur au point d'injection.

Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 14 % et 0 % des enfants traités par Nucala au cours des phases de traitement à court et à long terme de l'étude 200363, respectivement. D'intensité

légère, les symptômes comprenaient les suivants : érythème, enflure, éruption cutanée, démangeaisons, douleur, et papules œdémateuses au point d'injection.

Néoplasmes et tumeurs malignes : Chez les adultes et les adolescents, des néoplasmes ont été signalés chez 2 % des sujets du groupe placebo et chez moins de 1 % des sujets des groupes Nucala et « mépolizumab toutes doses confondues ». Trois sujets (< 1 %) du groupe placebo et 2 sujets (< 1 %) du groupe « mépolizumab toutes doses confondues » ont fait état de tumeurs malignes; aucun cas de tumeur maligne n'a été rapporté chez les sujets recevant Nucala. Les cas de tumeur maligne signalés au cours des études comprenaient les suivants : épithélioma basocellulaire, épithélioma spinobasocellulaire, cancer de la prostate, cancer de l'utérus et carcinome malpighien.

Aucun cas de néoplasme ni de tumeur maligne n'a été signalé chez les enfants dans le cadre de l'étude 200363.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques menées chez des sujets atteints d'asthme éosinophile sévère

Outre les effets indésirables énumérés au [Tableau 2](#), des effets indésirables signalés moins fréquemment (soit chez moins de 1 % des patients du groupe de traitement « mépolizumab toutes doses confondues ») dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement de l'asthme sévère chez des adultes et des adolescents ont été observés chez au moins 2 patients recevant Nucala, mais chez aucun patient recevant le placebo, notamment :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie due à une carence en fer

Affections endocriniennes : syndrome cushingode

Affections oculaires : augmentation de la sécrétion lacrymale

Affections gastro-intestinales : bouche sèche, trouble gastro-intestinal

Lésions, intoxications et complications d'interventions : réaction liée à l'administration, fracture du poignet, fracture de fatigue

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète, hypoglycémie, déficience en vitamine B12

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : raideur musculosquelettique

Affections du rein et des voies urinaires : pollakiurie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : miliaire

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

L'innocuité de Nucala a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, d'une durée de 52 semaines. Au total, 407 sujets adultes atteints de RSCaPN ont fait l'objet d'évaluations. Les sujets ont reçu Nucala à 100 mg ou un placebo par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Les effets indésirables qui ont été signalés par au

moins 3 % des patients qui recevaient Nucala à 100 mg par voie s.c. et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo (différence d'au moins 1 % par rapport au placebo) au cours de cette étude sont présentés au [Tableau 1](#).

Tableau 1 Effets indésirables survenus durant le traitement par Nucala à 100 mg par voie s.c. à une fréquence ≥ 3 % et dépassant de ≥ 1 % celle observée dans le groupe placebo, chez des sujets adultes atteints de RSCaPN

Effets indésirables ¹	Nucala 100 mg s.c. (N = 206) n (%)	Placebo (N = 201) n (%)
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale haute	7 (3 %)	5 (2 %)
Diarrhée	6 (3 %)	4 (2 %)
Infections et infestations		
Nasopharyngite	52 (25 %)	46 (23 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	13 (6 %)	5 (2 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	16 (8 %)	10 (5 %)
Sécheresse nasale	6 (3 %)	1 (< 1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre	6 (3 %)	5 (2 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	6 (3 %)	2 (< 1 %)

¹ MedDRA, version 22.1

Aucun effet indésirable du médicament (effet considéré comme étant possiblement lié au traitement par Nucala à 100 mg s.c.) ne s'est ajouté à ceux signalés au cours des essais sur l'asthme sévère.

Décès

Aucun effet indésirable grave fatal n'a été signalé pendant la période de traitement de 52 semaines de l'étude 205687.

Effets indésirables graves

Au cours de l'étude 205687 contrôlée par placebo, des effets indésirables graves durant le traitement ont été signalés chez 6 % des sujets recevant Nucala à 100 mg s.c. et 6 % des sujets recevant le placebo.

Immunogénicité

Chez les sujets traités par Nucala à 100 mg s.c. dans l'étude 205687, des anticorps anti-mépolizumab ont été détectables chez 6 (3 %) des 196 sujets. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté chez aucun sujet atteint d'une RSCaPN.

Effets indésirables d'intérêt particulier

Réactions allergiques générales : Dans le cadre de l'étude 205687, la proportion de patients ayant présenté des réactions générales (allergiques [hypersensibilité de type I] et autres) a été inférieure à 1 % dans le groupe recevant Nucala à 100 mg et dans le groupe recevant le placebo. Des réactions allergiques générales (hypersensibilité de type I) ont été signalées par 2 (< 1 %) des patients du groupe recevant Nucala à 100 mg; aucun patient du groupe recevant le placebo n'en a signalé. Les manifestations de réactions allergiques générales (hypersensibilité de type I) comprenaient l'urticaire, l'érythème et l'éruption cutanée, et une des trois réactions s'est produite le jour de l'administration. D'autres réactions générales ont été signalées par moins de 1 % des patients du groupe recevant le placebo; aucun patient du groupe recevant Nucala à 100 mg n'en a signalé.

Réactions au point d'injection : Des réactions au point d'injection sont survenues chez 2 % des patients recevant Nucala à 100 mg comparativement à moins de 1 % des patients recevant le placebo. Les symptômes fréquents comprenaient l'érythème ou la rougeur et les démangeaisons ou le prurit.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques menées chez les sujets atteints d'une RSCaPN

Outre les effets indésirables énumérés au [Tableau 1](#) des effets indésirables signalés moins fréquemment (soit chez moins de 3 % des patients du groupe de traitement « mépolizumab ») dans le cadre de l'essai clinique contrôlé par placebo 205687 ont été observés chez au moins 2 patients recevant Nucala, mais chez aucun patient recevant le placebo, notamment :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale, gastrite érosive

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : oedèmes périphériques

Infections et infestations : conjonctivite, orgelet, candidose orale, otite moyenne chronique

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : protrusion du disque intervertébral

Néoplasmes et tumeurs malignes : papillome cutané

Affections du système nerveux : paralysie faciale, hyposmie, paresthésie

Affections des organes de reproduction et du sein : polype utérin

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : rhinite allergique, dyspnée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème

Granulomatose éosinophile avec polyangéite

L'innocuité de Nucala a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, d'une durée de 52 semaines. Au total, 136 sujets adultes atteints de GEPA ont fait l'objet d'évaluations. Les sujets ont reçu Nucala à 300 mg ou un placebo par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Les effets indésirables qui ont été signalés par au moins 5 % des patients qui recevaient Nucala à 300 mg par voie s.c. et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo (différence d'au moins 1 % par rapport au placebo) au cours de cette étude sont présentés au [Tableau 5](#).

Tableau 5 Effets indésirables survenus durant le traitement par Nucala à une fréquence $\geq 5\%$ et dépassant de $\geq 1\%$ celle observée dans le groupe placebo, chez des sujets atteints de GEPA

Effets indésirables ¹	Nucala 300 mg s.c. (N = 68) n (%)	Placebo (N = 68) n (%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	5 (7 %)	1 (1 %)
Affections oculaires		
Vision trouble	4 (6 %)	2 (3 %)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	12 (18 %)	8 (12 %)
Vomissement	11 (16 %)	4 (6 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Réaction au site d'injection ²	9 (13 %)	7 (10 %)
Asthénie	5 (7 %)	3 (4 %)
Infections et infestations		
Sinusite	14 (21 %)	11 (16 %)
Infection des voies aériennes supérieures	14 (21 %)	11 (16 %)
Infection des voies urinaires	5 (7 %)	4 (6 %)
Sinusite aiguë	6 (9 %)	2 (3 %)
Rhinite	5 (7 %)	3 (4 %)
Infection cutanée fongique	4 (6 %)	3 (4 %)
Gastroentérite	5 (7 %)	2 (3 %)
Herpès buccal	4 (6 %)	3 (4 %)
Investigations		
Alanine aminotransférase augmentée	5 (7 %)	0
Poids augmenté	4 (6 %)	1 (1 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Entorse d'un ligament	4 (6 %)	1 (1 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	15 (22 %)	12 (18 %)
Dorsalgie	9 (13 %)	6 (9 %)
Cervicalgie	8 (12 %)	2 (3 %)
Douleur musculosquelettique	6 (9 %)	2 (3 %)
Affections du système nerveux		
Céphalée	22 (32 %)	12 (18 %)
Paresthésie	4 (6 %)	3 (4 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	8 (12 %)	5 (7 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	9 (13 %)	6 (9 %)
Prurit	6 (9 %)	1 (1 %)
Urticaire	4 (6 %)	1 (1 %)

¹ MedDRA, version 19.0

² Les symptômes le plus souvent associés aux injections sous-cutanées comprenaient, l'érythème, les ecchymoses, la douleur, l'enflure et la sensation de chaleur au toucher.

Aucun effet indésirable du médicament (effet considéré comme étant possiblement lié au traitement par le mépolizumab) ne s'est ajouté à ceux signalés au cours des essais sur l'asthme sévère.

Décès

Au cours des études cliniques comprenant des patients atteints de GEPA, 2 sujets ayant reçu Nucala sont décédés (arrêt cardiaque mortel dans les deux cas). Un décès est survenu au cours d'un programme d'accès à long terme ouvert auquel étaient inscrits des sujets qui avaient participé à l'essai contrôlé par placebo. Les investigateurs ont jugé qu'aucun des décès n'était lié au médicament à l'étude.

Effets indésirables graves

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 18 % des sujets traités par Nucala et 26 % des sujets recevant le placebo.

Effets indésirables ayant mené à l'abandon de l'essai clinique

Deux sujets (3 %) traités par Nucala et 1 sujet (1 %) recevant le placebo ont abandonné l'essai en raison d'un effet indésirable. Chez les sujets traités par Nucala, les effets indésirables ayant mené à l'abandon comprenaient l'arrêt cardiaque (1 sujet) et l'hypersensibilité (1 sujet). Chez les sujets recevant le placebo, les effets indésirables ayant mené à l'abandon comprenaient la pneumonie (1 sujet).

Immunogénicité

Un seul (1 %) des 68 sujets traités par Nucala a présenté un taux détectable d'anticorps anti-mépolizumab. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté chez les sujets atteints de GEPA.

Effets indésirables d'intérêt particulier

Réactions allergiques générales : Des réactions générales d'hypersensibilité ont été signalées chez 4 % des sujets traités par Nucala et 1 % des sujets recevant le placebo. Un sujet traité par Nucala a signalé une réaction d'hypersensibilité grave et sévère, qui n'a toutefois pas été considérée comme une réaction anaphylactique. Les symptômes associés à cette réaction ont été notamment un malaise, l'hypertension, des frissons, la pâleur, la froideur des extrémités, une sensation de chaleur au niveau du tronc et du cou, la dyspnée et le stridor. Deux des quatre manifestations d'hypersensibilité signalées se sont produites le jour de l'administration du médicament.

Infections : Dans l'ensemble, les cas d'infection ont été signalés à une fréquence comparable dans les groupes Nucala (84 %) et placebo (78 %). Des infections graves ont été signalées chez 6 % des sujets du groupe Nucala et 15 % des sujets du groupe placebo. Des manifestations considérées comme des infections opportunistes potentielles ont été signalées chez 7 % des sujets traités par Nucala et 3 % des sujets recevant le placebo.

Effets cardiovasculaires : Des effets cardiovasculaires ont été signalés chez 6 % des sujets traités par Nucala et 9 % des sujets recevant le placebo. Des effets cardiaques graves ont été signalés chez 1 % des sujets du groupe Nucala et 3 % des sujets du groupe placebo.

Réaction au point d'injection : Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 15 % des sujets traités par Nucala, comparativement à 13 % des sujets recevant le placebo. Les symptômes courants comprenaient l'érythème, la formation d'ecchymoses, la douleur, l'enflure et la sensation de chaleur au toucher.

Néoplasmes et tumeurs malignes : Des néoplasmes ont été signalés chez 1 % des sujets du groupe Nucala et 4 % des sujets du groupe placebo. Des tumeurs malignes n'ont été signalées chez aucun des sujets traités par Nucala, tandis qu'elles ont été signalées chez 2 sujets (3 %) du groupe placebo.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques menées chez des sujets atteints de GEPA

Outre les effets énumérés au [Tableau 5](#), des effets indésirables signalés moins fréquemment (soit chez moins de 5 % des patients du groupe de traitement « mépolizumab ») ont été observés dans le cadre de l'essai clinique contrôlé par placebo MEA115921 chez au moins 2 patients recevant Nucala, mais chez aucun patient recevant le placebo, notamment :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : surdité, acouphène

Affections endocriniennes : insuffisance surr nalianne, syndrome de sevrage des st rodes

Affections oculaires : prurit de l'oeil, douleur oculaire

Affections gastro-intestinales : h morrodes

Affections du système immunitaire : allergie alimentaire

Infections et infestations : infection   Candida, herpès, pharyngite, syndrome grippal

Lésions, intoxications et complications d'interventions : claquage de muscle, abrasion cutanée

Investigations : aspartate aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : bursite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : polypes nasaux, douleur pulmonaire, rhinite allergique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : lésion de la peau, rash prurigineux

Affections vasculaires : bouffée de chaleur

Syndrome hyperéosinophilique

L'innocuité de Nucala a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, d'une durée de 32 semaines. Au total, 108 sujets atteints d'un SHE ont été évalués. Les sujets ont reçu Nucala à 300 mg ou un placebo par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Les effets indésirables qui ont été signalés par au moins 5 % des patients qui prenaient Nucala à 300 mg par voie s.c. et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo (différence d'au moins 1 % par rapport au placebo) au cours de cette étude sont présentés au [Tableau 66](#).

Tableau 6 Effets indésirables survenus durant le traitement par Nucala à 300 mg administré par voie s.c. à une fréquence \geq 5 % et dépassant de \geq 1 % celle observée dans le groupe placebo, chez des sujets atteints d'un SHE

Effets indésirables ¹	Nucala 300 mg s.c. (N = 54) n (%)	Placebo (N = 54) n (%)
Affections gastro-intestinales		
Vomissement	4 (7 %)	3 (6 %)
Nausée	3 (6 %)	2 (4 %)
Constipation	3 (6 %)	1 (2 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre	4 (7 %)	2 (4 %)
Syndrome grippal	3 (6 %)	2 (4 %)
Réaction au site d'injection ²	3 (6 %)	2 (4 %)
Infections et infestations		
Infection des voies aériennes supérieures	8 (15 %)	2 (4 %)
Infection des voies urinaires	5 (9 %)	0
Grippe	3 (6 %)	1 (2 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Contusion	4 (7 %)	1 (2 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Extrémités douloureuses	6 (11 %)	2 (4 %)
Myalgie	4 (7 %)	3 (6 %)
Douleur musculosquelettique du thorax	3 (6 %)	0
Affections du système nerveux		
Sensation vertigineuse	4 (7 %)	3 (6 %)
Hypoesthésie	3 (6 %)	1 (2 %)
Paresthésie	3 (6 %)	0
Affections des organes de reproduction et du sein		
Hémorragie vaginale	3 (6 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	3 (6 %)	2 (4 %)
Obstruction nasale	3 (6 %)	2 (4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Alopécie	4 (7 %)	0

¹ MedDRA, version 22.0

² Les symptômes associés aux injections sous-cutanées étaient les suivants : sensation de brûlure, hématome, prurit et éruption cutanée.

Aucun effet indésirable du médicament (effet considéré comme étant possiblement lié au traitement par le mépolizumab) ne s'est ajouté à ceux signalés au cours des essais sur l'asthme sévère.

Après l'étude pivot contrôlée par placebo de 32 semaines (étude 200622), parmi les participants qui ont toléré Nucala à 300 mg s.c. (ou qui sont passés du placebo au traitement actif) et qui ont accepté de poursuivre le traitement dans le cadre d'une étude de prolongation de 20 semaines en mode ouvert (étude 205203), le profil d'innocuité de Nucala a été semblable chez les patients atteints d'un SHE (n = 102).

Décès

Au cours de deux études cliniques contrôlées par placebo (étude 200622 sur Nucala à 300 mg par voie sous-cutanée et une autre étude sur le mépolizumab à 750 mg par voie i.v.), 2 des 97 sujets recevant Nucala sont décédés (poussée mortelle de SHE, pneumonie, insuffisance respiratoire et choc septique pour un sujet [sous Nucala à 300 mg par voie s.c.], et arrêt cardiaque mortel pour l'autre sujet [sous mépolizumab à 750 mg par voie i.v.]). Les investigateurs ont jugé qu'aucun des décès n'était lié au médicament à l'étude.

Effets indésirables graves

Au cours des deux études contrôlées par placebo, des effets indésirables graves ont été signalés chez 18 % des sujets recevant Nucala et 14 % des sujets recevant le placebo.

Immunogénicité

Chez les sujets traités par Nucala à 300 mg s.c. dans l'étude 200622, des anticorps anti-mépolizumab ont été détectables chez 1 (2 %) des 53 sujets. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté chez aucun sujet atteint d'un SHE.

Chez les patients atteints d'un SHE (n = 102) inscrits à une étude de prolongation de 20 semaines en mode ouvert, aucun sujet traité par Nucala n'a présenté des anticorps anti-mépolizumab détectables.

Effets indésirables d'intérêt particulier

Réactions allergiques générales : Aucune réaction allergique générale (hypersensibilité de type I) n'a été signalée au cours de l'étude 200622. D'autres réactions générales ont été signalées par 1 (2 %) des patients du groupe traité par Nucala à 300 mg (réaction cutanée multifocale le jour de l'administration) et aucun patient dans le groupe placebo.

Réactions au point d'injection : Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 7 % des sujets traités par Nucala à 300 mg s.c. au cours de l'étude 200622, comparativement à 4 % des sujets recevant le placebo. Les symptômes courants comprenaient l'érythème, la formation d'ecchymoses, la douleur, l'enflure et la sensation de chaleur au toucher.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques menées chez des sujets atteints d'un SHE

Outre les effets indésirables énumérés au [Tableau 6](#), des effets indésirables signalés moins fréquemment (soit chez moins de 5 % des patients du groupe de traitement « mépolizumab ») dans le cadre de l'essai clinique contrôlé par placebo 200622 ont été observés chez au moins 2 patients recevant Nucala, mais chez aucun patient recevant le placebo, notamment :

Affections cardiaques : palpitations

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise

Infections et infestations : érysipèle, infection de l'appareil respiratoire, infection dentaire

Lésions, intoxications et complications d'interventions : abrasion cutanée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation de Nucala à la suite de son approbation.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions pouvant survenir avec Nucala.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions de Nucala avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées de façon rigoureuse.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées, étant donné que Nucala est administré par voie sous-cutanée.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions entre le médicament et les examens de laboratoire n'ont pas été étudiées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa qui cible l'interleukine-5 (IL-5). L'IL-5 est la principale cytokine responsable de la croissance, de la différenciation, du recrutement, de l'activation et de la survie des éosinophiles. Le mépolizumab se lie à l'IL-5 soluble avec une grande affinité (constante de dissociation de 100 pM), empêchant celle-ci de se lier à la chaîne alpha du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé à la surface cellulaire des éosinophiles, ce qui a pour effet de diminuer la production et la survie des éosinophiles. L'inflammation est un élément important de la pathogenèse de l'asthme, de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux et de la granulomatose éosinophile avec polyangéite. La diminution de l'inflammation éosinophile pourrait jouer un rôle important dans l'obtention de l'effet thérapeutique observé en présence d'asthme éosinophile sévère, de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux et de granulomatose éosinophile avec polyangéite. Toutefois, le mode d'action exact du mépolizumab n'a pas été établi de façon absolue.

10.2 Pharmacodynamie

Asthme éosinophile sévère : Après le traitement par le mépolizumab, des réponses pharmacodynamiques variant en fonction de la dose administrée, soit des réductions du nombre d'éosinophiles dans le sang par rapport au début de l'étude, ont été observées chez les patients adultes atteints d'asthme qui présentaient au départ un nombre moyen d'éosinophiles dans le sang supérieur à 300 cellules/ μ L (extrêmes : 150 – 2 420 cellules/ μ L). Les sujets ont été affectés à l'un de quatre traitements par le mépolizumab (totalisant 3 doses administrées à intervalles de 4 semaines) : 12,5 mg par voie s.c., 125 mg par voie s.c., 250 mg par voie s.c. ou 75 mg par voie i.v. Soixante-six (66) des 70 sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire ont terminé l'étude. Le 3^e jour, on observait une réduction du nombre d'éosinophiles dans le sang dans tous les groupes de traitement. Le 84^e jour (4 semaines après l'administration de la dernière dose), la réduction du nombre d'éosinophiles dans le sang estimée par modélisation s'est établie à 57 % (IC à 95 % : 42; 69), à 86 % (IC à 95 % : 83; 88), à 86 % (IC à 95 % : 83; 89) et à 88 % (IC à 95 % : 85; 90) dans les groupes de traitement à 12,5 mg par voie s.c., à 75 mg par voie i.v., à 125 mg par voie s.c. et à 250 mg par voie s.c., respectivement. Les doses administrées par voie s.c. qui contribuent dans une proportion de 50 % et de 90 % à la réduction maximale des éosinophiles au 84^e jour ont été estimées par modélisation à 11 mg et à 99 mg, respectivement.

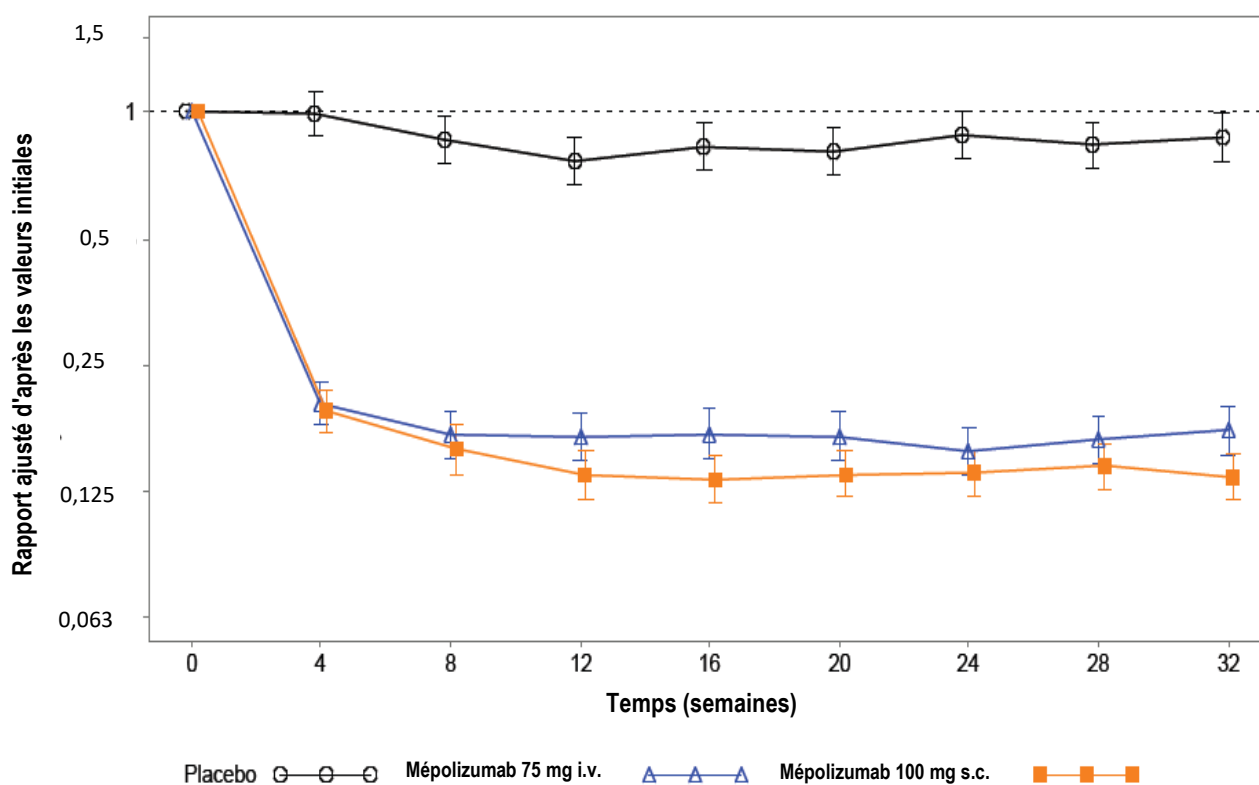
Après l'administration s.c. de mépolizumab à 100 mg toutes les 4 semaines pendant 32 semaines chez des adultes et des adolescents, la moyenne géométrique du nombre d'éosinophiles dans le sang a été réduite à 40 cellules/ μ L, ce qui correspond à une moyenne géométrique de réduction de 84 % comparativement au placebo. L'administration de mépolizumab à 75 mg par voie i.v. et à 100 mg par voie s.c. a produit des résultats uniformes (Figure 1). L'ampleur de la réduction du nombre d'éosinophiles dans le sang dans un sous-ensemble particulier de sujets adultes et adolescents atteints d'asthme éosinophile sévère (n = 998) qui toléraient Nucala, qui ont participé aux études de

prolongation ouverte non contrôlée et qui ont reçu Nucala à 100 mg par voie s.c. pendant une période médiane de 2,8 ans (extrêmes : 4 semaines et 4,5 ans), cadre avec celle observée pendant les études contrôlées par placebo.

Chez les enfants (n = 29), après l'administration sous-cutanée de mépolizumab à 40 mg (poids corporel < 40 kg) ou à 100 mg (poids corporel ≥ 40 kg) toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, la moyenne géométrique du nombre d'éosinophiles dans le sang a été réduite à 48 cellules/μL et à 44 cellules/μL, respectivement, ce qui correspond à une réduction de 85 % et de 87 % par rapport aux valeurs initiales.

Chez les adultes, les adolescents et les enfants, une réduction d'une telle ampleur a été observée lors de l'évaluation effectuée au premier intervalle (4 semaines) après l'administration et a été maintenue tout au long de la période de traitement.

Figure 1 Réduction du nombre d'éosinophiles dans le sang du début à la 32^e semaine de l'étude (MENSA, menée auprès d'adultes et d'adolescents)



Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux : Après l'administration s.c. de mépolizumab à 100 mg toutes les 4 semaines pendant 52 semaines chez des sujets atteints de RSCaPN, la moyenne géométrique du nombre d'éosinophiles dans le sang a été réduite à 60 cellules/μL. Cela équivaut à une moyenne géométrique de réduction qui a atteint 81 % à la 4^e semaine par rapport au placebo et s'est maintenue à 83 % à la 52^e semaine (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Granulomatose éosinophile avec polyangéite : Après l'administration s.c. de mépolizumab à 300 mg toutes les 4 semaines pendant 52 semaines chez des sujets atteints de GEPA, la moyenne géométrique

du nombre d'éosinophiles dans le sang a été réduite à 38 cellules/ μ L. Une moyenne géométrique de réduction de 83 % a été obtenue comparativement au placebo. Une réduction d'une telle ampleur a été observée dans les 4 semaines suivant le début du traitement (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Syndrome hyperéosinophilique : Après l'administration s.c. de mépolizumab à 300 mg toutes les 4 semaines pendant 32 semaines chez des sujets atteints d'un SHE, la moyenne géométrique du nombre d'éosinophiles dans le sang a été réduite à 70 cellules/ μ L et une moyenne géométrique de réduction de 92 % comparativement au placebo a été observée. Une réduction d'une telle ampleur a été observée dans les 2 semaines suivant le début du traitement (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). L'ampleur de la réduction a été semblable après une étude de prolongation de 20 semaines en mode ouvert chez les patients qui ont continué le traitement par le mépolizumab.

10.3 Pharmacocinétique

Administré par voie s.c. à des sujets atteints d'asthme modéré ou sévère, le mépolizumab a présenté une pharmacocinétique à peu près proportionnelle à la dose sur un éventail posologique allant de 12,5 mg à 250 mg.

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du mépolizumab chez les sujets atteints de RSCaPN recevant une dose de 100 mg s.c. concorde avec celle observée chez les sujets atteints d'asthme.

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du mépolizumab chez les sujets atteints de GEPA ou d'un SHE recevant une dose de 300 mg par injection s.c. concorde avec celle observée chez les sujets atteints d'asthme. L'exposition générale après l'administration s.c. de 300 mg de mépolizumab à des sujets atteints de GEPA ou d'un SHE était environ 3 fois plus grande que celle notée après l'administration s.c. de 100 mg de mépolizumab à des sujets atteints d'asthme sévère.

Après l'injection s.c. d'une dose unique de 100 mg à des sujets en bonne santé, l'exposition générale au mépolizumab a été comparable avec les différentes présentations.

Absorption

Administré par voie s.c. à des sujets en bonne santé ou à des patients atteints d'asthme, le mépolizumab a été absorbé lentement, le temps médian nécessaire à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) ayant varié de 4 à 8 jours.

Après l'administration d'une dose unique de 250 mg de mépolizumab par voie s.c. dans l'abdomen, la cuisse ou le bras de sujets en bonne santé, la biodisponibilité absolue du mépolizumab s'est établie à 64 %, 71 % et 75 %, respectivement. Chez les patients atteints d'asthme, la biodisponibilité absolue du mépolizumab administré par voie s.c. dans le bras allait de 74 à 80 %.

Après l'administration de doses répétées de mépolizumab par voie s.c. toutes les 4 semaines, l'état d'équilibre est atteint en 16 semaines et l'accumulation est augmentée d'environ deux fois à l'état d'équilibre.

Distribution :

Après l'administration d'une dose unique de mépolizumab par voie i.v. chez des patients atteints d'asthme, le volume moyen de distribution se situe entre 55 et 85 mL/kg.

Métabolisme :

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans tout l'organisme, et non pas situées uniquement dans les tissus hépatiques.

Élimination

Après l'administration de mépolizumab par voie s.c., la demi-vie ($t_{1/2}$) terminale moyenne s'établit entre 16 et 22 jours. Selon une analyse pharmacocinétique de population, la clairance générale estimée du mépolizumab a été de 3,1 mL/jour/kg.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (de 6 à 11 ans) :** La pharmacocinétique du mépolizumab administré par voie s.c. chez des sujets de 6 à 11 ans atteints d'asthme éosinophile sévère (n = 36) a été étudiée au cours de la phase de traitement de 12 semaines de l'étude ouverte non contrôlée (200363). L'exposition (mesurée au moyen de l'aire sous la courbe) après l'administration s.c. de mépolizumab à 40 mg (poids corporel < 40 kg) ou à 100 mg (poids corporel ≥ 40 kg) était environ 1,32 et 1,97 fois plus grande que celle observée chez les adultes et les adolescents après l'administration d'une dose de 100 mg. Dans un modèle pharmacocinétique de population auquel les résultats ci-dessus ont été intégrés, la simulation de l'administration d'une dose de 40 mg par voie s.c. toutes les 4 semaines à des enfants, quel que soit leur poids, a produit les expositions prévues, comparables à celles observées chez les adultes et les adolescents.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucune étude rigoureuse n'a été menée chez les personnes âgées. Cela dit, d'après l'analyse pharmacocinétique de population, rien n'indique que l'âge (de 12 à 82 ans) ait une quelconque influence sur la pharmacocinétique du mépolizumab.
- **Origine ethnique :** Une analyse pharmacocinétique de population menée à l'aide de données sur le mépolizumab a révélé que la race et le sexe n'avaient pas d'effet significatif sur la clairance du mépolizumab.
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude rigoureuse n'a été effectuée pour examiner les effets d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique du mépolizumab. Étant donné que le mépolizumab est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans tout l'organisme, et non pas situées uniquement dans les tissus hépatiques, il est peu probable que des altérations de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination du mépolizumab.
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude rigoureuse n'a été réalisée dans le but d'examiner les effets d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique du mépolizumab. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, la clairance du mépolizumab est comparable chez les patients dont la clairance de la créatinine s'établit entre 50 et 80 mL/min et chez ceux dont la fonction rénale est normale. Peu de données existent concernant les patients ayant une

clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min; cela dit, la clairance du mépolizumab ne s'effectue pas par voie rénale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Poudre lyophilisée

Flacon non ouvert

Conserver le flacon non ouvert dans sa boîte d'origine à une température de moins de 25 °C jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler. Conserver à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée

Après avoir été reconstitué avec de l'eau pour injection, le produit est stable pendant un maximum de 8 heures lorsqu'il est conservé à une température inférieure à 30 °C. Ne pas congeler. Il n'est pas nécessaire de garder le produit à l'abri de la lumière durant l'administration. Jeter tout concentré ou toute solution n'ayant pas été utilisés dans les 8 heures qui suivent leur préparation.

Solution pour seringue de sécurité préremplie ou auto-injecteur prérempli

Conserver dans la boîte d'origine pour protéger de la lumière. La seringue préremplie ou l'auto-injecteur prérempli doivent être conservés au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C), mais peuvent au besoin être retirés du réfrigérateur et conservés dans leur boîte non ouverte jusqu'à 7 jours, à une température inférieure à 30 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Jeter la boîte non ouverte si elle est restée plus de 7 jours hors du réfrigérateur.

L'auto-injecteur prérempli ou la seringue préremplie doivent être utilisés dans les 8 heures suivant l'ouverture de la boîte. Jeter la seringue ou l'auto-injecteur s'ils n'ont pas été utilisés dans les 8 heures.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

La solution pour injection reconstituée de Nucala ne doit pas être mélangée avec d'autres produits médicinaux.

Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Mépolizumab

Nom chimique : Sans objet. Le mépolizumab n'est pas une substance chimique. C'est une immunoglobuline (anticorps monoclonal humain IgG1 recombinant).

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{6476}H_{10084}N_{1732}O_{2028}S_{46}$ (sans oligosaccharide). La masse moléculaire du polypeptide est de 146 kDa, et celle de l'hydrate de carbone est d'environ 3 kDa, ce qui, au total, donne une masse moléculaire estimative de 149 kDa pour le mépolizumab.

Formule de structure : Le mépolizumab est une immunoglobuline IgG1 kappa humanisée constituée de deux chaînes lourdes de 449 acides aminés et de deux chaînes légères de 220 acides aminés. Les chaînes lourdes et les chaînes légères sont liées de façon covalente par un unique pont disulfure, et les chaînes lourdes sont liées l'une à l'autre par deux ponts disulfures, constituant une molécule d'IgG typique.

Propriétés physicochimiques : Le mépolizumab est une solution transparente à opalescente et incolore ou légèrement teintée jaune ou brun.

Caractéristiques du produit :

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa) produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Le mépolizumab est exprimé en tant que glycoprotéine soluble sécrétée dans un milieu de culture cellulaire exempt de composant animal, purifiée et formulée dans le but de produire une préparation médicamenteuse.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Asthme éosinophile sévère

L'efficacité et l'innocuité du mépolizumab à titre de traitement d'appoint de l'asthme éosinophile sévère ont été évaluées dans le cadre de deux essais cliniques de phase III, d'une durée de 24 à 32 semaines, menées à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles chez 711 sujets âgés de 12 ans ou plus, dont 27 adolescents ([Tableau 7](#)) :

- Essai sur les exacerbations (MENSA) – 75 mg i.v. ou 100 mg s.c. vs placebo
- Essai sur la réduction de la dose de corticostéroïdes oraux (CSO) (SIRIUS) – 100 mg s.c. vs placebo

Ces essais cliniques étaient conçus pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab administré une fois toutes les 4 semaines chez des sujets atteints d'asthme éosinophile sévère qui n'était pas maîtrisé de façon satisfaisante malgré une corticothérapie en inhalation à dose élevée (équivalent de $\geq 1\ 000\ \mu\text{g}$ de propionate de fluticasone/jour chez les sujets de 18 ans ou plus) ou une dose moyenne de CSI (équivalent de $\geq 500\ \mu\text{g}$ de propionate de fluticasone/jour chez les sujets de 12 à 17 ans) et un ou plusieurs autres médicaments de prévention (p. ex., bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA], antagoniste des récepteurs des leucotriènes [ARL] et/ou théophylline) avec ou sans corticostéroïdes oraux [CSO]). Dans le cadre de l'étude SIRIUS, tous les sujets devaient suivre un traitement d'entretien régulier par des CSO.

Un essai clinique non contrôlé en mode ouvert a permis d'évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (pendant 12 semaines) ainsi que l'innocuité (pendant 52 semaines) du traitement par le mépolizumab chez 36 enfants (âgés de 6 à 11 ans) atteints d'asthme éosinophile sévère.

Tableau 7 Résumé de la conception des études portant sur l'asthme éosinophile sévère

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
MEA115588 (MENSA)	Étude multicentrique de 32 semaines, menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlée par placebo dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab administré comme traitement d'appoint chez des sujets atteints d'asthme éosinophile sévère	Nucala à 100 mg s.c. Mépolizumab à 75 mg i.v. ¹ Placebo Durée : 32 semaines	n = 194 n = 191 n = 191 Total : 576	50 ans (12-82)	Féminin : 329 (57 %) Masculin : 247 (43 %)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
MEA115575 (SIRIUS)	Étude multicentrique de 24 semaines, menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlée par placebo dans le but d'évaluer le mépolizumab administré comme traitement d'appoint pour réduire l'utilisation de corticostéroïdes oraux chez des sujets atteints d'asthme éosinophile sévère	Nucala à 100 mg s.c. Placebo Durée : 24 semaines	n = 69 n = 66 Total : 135	50 ans (16-74)	Féminin : 74 (55 %) Masculin : 61 (45 %)
200363	Étude non contrôlée menée en mode ouvert dans le but de caractériser la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du mépolizumab administré par voie s.c. à des enfants de 6 à 11 ans atteints d'asthme éosinophile sévère	Nucala à 40 mg s.c. (poids < 40 kg) ou Nucala à 100 mg s.c. (poids ≥ 40 kg) Durée : 12 semaines (phase à court terme) 52 semaines (phase à long terme)	n = 36 n = 30	8,6 ans (5-12) 8,6 ans (6-12)	Féminin : 11 (31 %) Masculin : 25 (69 %) Féminin : 10 (33 %) Masculin : 20 (67 %)

i.v. = voie intraveineuse; s.c. = voie sous-cutanée

¹ Nucala n'est pas indiqué pour l'administration par voie intraveineuse et ne doit être administré que par voie sous-cutanée.

Étude MENSA (*ME*polizumab as adjunctive therapy *iN* patients with *S*evere *A*sthma)

Conception de l'étude

MENSA était une étude de 32 semaines, menée à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab à 75 mg par voie i.v. et celles de Nucala à 100 mg par voie s.c. administrés toutes les 4 semaines, comparativement à un placebo, comme traitement d'appoint de l'asthme éosinophile sévère chez 576 sujets (Tableau 7). Il s'agissait de

la seule étude déterminante sur les exacerbations qui visait à évaluer l'effet direct de l'administration s.c. sur la fréquence des exacerbations. On a choisi les doses de 100 mg par voie s.c. et de 75 mg par voie i.v. afin que concordent l'exposition générale au mepolizumab et la réduction du nombre d'éosinophiles dans le sang durant la période de traitement (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les sujets avaient subi au moins deux exacerbations de l'asthme au cours des 12 mois précédents malgré l'emploi régulier d'une corticothérapie en inhalation à dose élevée (ou à dose moyenne dans le cas des adolescents) jumelée à un ou plusieurs autres médicaments de prévention (p. ex., BALA, ARL et/ou théophylline), en association ou non avec des CSO. De plus, ils présentaient un nombre d'éosinophiles dans le sang d'au moins 150 cellules/ μL ($\geq 0,15 \times 10^9/\text{L}$) au moment d'amorcer le traitement (au cours des 6 semaines ayant précédé l'administration de la première dose) ou d'au moins 300 cellules/ μL ($\geq 0,3 \times 10^9/\text{L}$) au cours des 12 mois ayant précédé l'admission à l'étude.

Le paramètre d'évaluation principal était la fréquence des exacerbations de l'asthme d'importance clinique, définies comme étant une aggravation de l'asthme nécessitant l'emploi de corticostéroïdes oraux/à action générale et/ou une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences. Chez les sujets sous corticothérapie orale d'entretien, une exacerbation nécessitant l'emploi de CSO a été définie comme la prise de corticostéroïdes oraux/à action générale à une dose au moins deux fois supérieure à la dose d'entretien courante durant au moins 3 jours.

Au cours de l'étude, les pourcentages de patients qui ont abandonné le traitement et ont été retirés prématurément des groupes Nucala à 100 mg s.c., mepolizumab à 75 mg i.v. et placebo ont été de 5 %, 8 % et 6 %, respectivement. Le retrait du consentement du patient était le motif le plus courant de l'abandon du traitement (3 % globalement).

Caractéristiques démographiques et initiales des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient comparables dans les groupes de traitement ([Tableau 8](#)). Durant l'étude, les sujets ont continué de suivre leur traitement antiasthmatique existant, notamment une corticothérapie en inhalation à dose élevée (ou à dose moyenne dans le cas des adolescents), jumelé à un ou plusieurs autres médicaments de prévention. De plus, 24 % des sujets suivaient une corticothérapie orale d'entretien (dose médiane de 10,0 mg/jour).

Tableau 8 Résumé des caractéristiques démographiques et cliniques initiales

	Nucala 100 mg s.c. N = 194	Mépolizumab 75 mg i.v. N = 191	Placebo N = 191
Âge moyen en années (extrêmes)	51 (12-81)	50 (13-82)	49 (12-76)
Sexe, n (%)			
Masculin	78 (40)	85 (45)	84 (44)
Féminin	116 (60)	106 (55)	107 (56)
Durée de l'asthme, nombre d'années moyen (é.-t.)	20,5 (12,9)	19,8 (14,0)	19,5 (14,6)
VEMS moyen mesuré avant la prise d'un bronchodilatateur, en pourcentage de la valeur théorique (é.-t.)	59,3 (17,6)	61,4 (18,3)	62,4 (18,1)

	Nucala 100 mg s.c. N = 194	Mépolizumab 75 mg i.v. N = 191	Placebo N = 191
Moyenne géométrique du nombre d'éosinophiles dans le sang mesuré au début de l'étude (é.-t. sur échelle logarithmique) – 10 ⁹ cellules/L	0,29 (1,050)	0,28 (0,987)	0,32 (0,938)
Nombre moyen d'exacerbations survenues au cours de l'année précédente (é.-t.)	3,8 (2,7)	3,5 (2,2)	3,6 (2,8)

Résultats de l'étude

La diminution de la fréquence des exacerbations de l'asthme d'importance clinique était statistiquement significative ($p < 0,001$) dans les deux groupes de traitement par le mépolizumab comparativement au groupe placebo (Tableau 9Tableau).

Comparativement au placebo, la diminution de la fréquence des exacerbations ayant nécessité une hospitalisation ou une consultation aux urgences s'est révélée statistiquement significative pour Nucala à 100 mg par voie s.c., mais pas pour le mépolizumab à 75 mg par voie i.v. (Tableau 9). En outre, la fréquence annuelle des exacerbations d'importance clinique nécessitant une hospitalisation a été de 0,03, de 0,06 et de 0,10 dans les groupes Nucala à 100 mg s.c., mépolizumab à 75 mg i.v. et placebo, respectivement.

Tableau 9 Résumé du paramètre d'évaluation principal et des paramètres secondaires à la 32^e semaine¹

	Nucala 100 mg s.c. N = 194	Mépolizumab 75 mg i.v. N = 191	Placebo N = 191
Fréquence des exacerbations d'importance clinique (paramètre d'évaluation principal)			
Fréquence annuelle des exacerbations	0,83	0,93	1,74
Pourcentage de réduction vs placebo	53 %	47 %	-
Rapport des taux (IC à 95 %)	0,47 (0,35; 0,64)	0,53 (0,40; 0,72)	
Valeur p^2	< 0,001	< 0,001	
Fréquence des exacerbations d'importance clinique nécessitant une hospitalisation/consultation aux urgences (paramètre d'évaluation secondaire)			
Fréquence annuelle des exacerbations	0,08	0,14	0,20
Pourcentage de réduction vs placebo	61 %	32 %	-
Rapport des taux (IC à 95 %)	0,39 (0,18; 0,83)	0,68 (0,33; 1,41)	
Valeur p^2	0,015	0,299	

¹ L'analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle binominal négatif qui comprenait les covariables suivantes : traitement, utilisation de corticostéroïdes oraux en traitement d'entretien, région géographique, nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente et VEMS initial en pourcentage de la valeur théorique.

² Le taux d'erreur de type I a été contrôlé au moyen d'une méthode d'analyse fermée.

À la 32^e semaine, la variation moyenne, par rapport aux valeurs initiales, du VEMS mesuré avant la prise d'un bronchodilatateur était de 183 mL, de 186 mL et de 86 mL dans les groupes Nucala à 100 mg s.c., mépôlizumab à 75 mg i.v. et placebo, respectivement.

La qualité de vie liée à la santé a été mesurée à l'aide du SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire). À la 32^e semaine, la variation moyenne, par rapport aux valeurs initiales, du score obtenu au SGRQ dans les groupes Nucala à 100 mg s.c., mépôlizumab à 75 mg i.v. et placebo s'établissait à -16,0, à -15,4 et à -9,0, respectivement.

Étude SIRIUS (*Steroid Reduction with mepolizUmab Study*)

Conception de l'étude

SIRIUS était une étude de 24 semaines, menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlée par placebo dans le but d'évaluer si Nucala à 100 mg administré par voie s.c. permet de réduire le recours aux corticostéroïdes oraux (CSO) en traitement d'entretien tout en conservant la maîtrise de l'asthme chez des patients atteints d'asthme éosinophile sévère. Au total, 135 sujets ont été admis à l'étude ([Tableau 7](#)).

Les sujets devaient présenter un nombre d'éosinophiles dans le sang ≥ 150 cellules/ μL au moment d'amorcer le traitement (au cours des 6 semaines ayant précédé l'administration de la première dose) ou un nombre d'éosinophiles dans le sang ≥ 300 cellules/ μL au cours des 12 mois ayant précédé l'admission à l'étude. Comme dans le cas de l'étude MENSA, les sujets de l'étude SIRIUS devaient avoir pris une corticothérapie en inhalation à dose élevée (ou à dose moyenne dans le cas des adolescents) jumelée à un ou plusieurs autres médicaments de prévention au cours de l'année précédente. En outre, tous les sujets devaient suivre un traitement d'entretien régulier par des CSO (de 5 à 35 mg/jour de prednisone ou l'équivalent). Même si les antécédents d'exacerbations ne constituaient pas un critère d'admissibilité, la majorité des patients (84 %) avait eu au moins une exacerbation au cours de l'année précédente.

L'étude comportait une phase préliminaire d'optimisation de 3 à 8 semaines, durant laquelle la dose de CSO des sujets était ajustée à une fréquence hebdomadaire, suivant un schéma prédéterminé, afin d'établir la plus faible dose de CSO requise pour conserver la maîtrise de l'asthme (appelée ci-après la « dose de référence »). Les sujets ont ensuite fait l'objet d'une répartition aléatoire, à l'issue de laquelle ils ont reçu un traitement d'appoint par Nucala à 100 mg par voie sous-cutanée ou un traitement placebo une fois toutes les 4 semaines durant 24 semaines. La dose de CSO a été réduite toutes les 4 semaines (entre la 4^e et la 20^e semaine) suivant un schéma prédéterminé et en tenant compte de la maîtrise de l'asthme et de l'insuffisance surrénalienne. La dose de CSO a été réduite à zéro ou à la plus faible dose permettant de conserver la maîtrise de l'asthme durant la phase de 20 semaines de réduction du CSO. Aucun autre ajustement de la dose de CSO n'a été effectué après la 20^e semaine.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la réduction, en pourcentage, de la dose de CSO administrée de la 20^e à la 24^e semaine comparativement à la dose établie durant la phase préliminaire d'optimisation, au début de l'étude. Les catégories prédéfinies comprenaient des pourcentages de réduction de la dose de CSO variant de 90-100 % à 0 % depuis la fin de la phase d'optimisation.

Au cours de l'étude, les pourcentages de patients qui ont abandonné le traitement et ont été retirés prématurément des groupes Nucala à 100 mg s.c. et placebo ont été de 4 % et 6 %, respectivement. La survenue d'effets indésirables était le motif le plus fréquent de l'abandon du traitement (5 % pour le placebo, 4 % pour Nucala à 100 mg s.c.).

Caractéristiques démographiques et initiales des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient comparables dans les groupes de traitement (Tableau 10). Mis à part les CSO, le traitement antiasthmatique que suivaient les sujets au moment de leur admission à l'étude s'est poursuivi tout au long de celle-ci, c.-à-d. corticothérapie en inhalation à dose élevée (ou à dose moyenne dans le cas des adolescents) jumelée à un ou plusieurs autres traitements de prévention.

Tableau 10 Résumé des caractéristiques démographiques et cliniques initiales

	Nucala 100 mg s.c. N = 69	Placebo N = 66
Âge moyen en années (extrêmes)	50 (16-74)	50 (28-70)
Sexe, n (%)		
Masculin	25 (36)	36 (55)
Féminin	44 (64)	30 (45)
Durée de l'asthme, nombre d'années moyen (é.-t.)	17,4 (11,8)	20,1 (14,4)
VEMS moyen mesuré avant la prise d'un bronchodilatateur, en pourcentage de la valeur théorique (é.-t.)	59,6 (17,0)	57,8 (18,5)
Moyenne géométrique du nombre d'éosinophiles dans le sang mesuré au début de l'étude (é.-t. sur échelle logarithmique) – 10 ⁹ cellules/L	0,25 (1,245)	0,23 (1,001)
Nombre moyen d'exacerbations survenues au cours de l'année précédente (é.-t.)	3,3 (3,4)	2,9 (2,8)
Dose quotidienne moyenne de CSO au début de l'étude (mg)	12,4	13,2

Résultats de l'étude

Les sujets traités par Nucala à 100 mg par voie s.c. sont parvenus à réduire leur dose de CSO plus que les sujets recevant le placebo, tout en conservant la maîtrise de leur asthme (Tableau 11).

Tableau 11 Pourcentage de réduction de la dose de CSO administrée de la 20^e à la 24^e semaine par rapport à la dose de référence

	Nucala 100 mg s.c. N = 69	Placebo N = 66
Pourcentage de réduction de la dose de CSO administrée de la 20^e à la 24^e semaine par rapport à la dose de référence		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)

	Nucala 100 mg s.c. N = 69	Placebo N = 66
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Aucune réduction de la dose de CSO/absence de maîtrise de l'asthme/abandon du traitement	25 (36 %)	37 (56 %)

Durant la période allant de la 20^e à la 24^e semaine, 37 sujets (54 %) traités par Nucala à 100 mg par voie s.c. sont parvenus à réduire d'au moins 50 % leur dose quotidienne de CSO comparativement à 22 sujets (33 %) recevant le placebo; 37 sujets (54 %) faisant partie du groupe Nucala à 100 mg par voie s.c. sont parvenus à réduire leur dose quotidienne de CSO à 5,0 mg ou moins comparativement à 21 sujets (32 %) du groupe placebo; et 10 sujets (14 %) traités par Nucala à 100 mg par voie s.c. sont parvenus à réduire totalement (à 0 mg) leur dose de CSO comparativement à 5 sujets (8 %) recevant le placebo.

Enfants

L'étude à double insu contrôlée par placebo MENSA ([Tableau 7](#)) incluait 25 adolescents (de 12 à 17 ans) : 9 ont reçu le mépolizumab à 75 mg par voie i.v., 7 ont reçu Nucala à 100 mg par voie s.c. et 9 ont reçu le placebo. La fréquence des exacerbations de l'asthme d'importance clinique a diminué chez les adolescents, et une tendance vers la supériorité du mépolizumab a été dégagée à cet égard.

L'étude 200363, une étude multicentrique non contrôlée et menée en mode ouvert, incluait 36 enfants (de 6 à 11 ans) atteints d'asthme éosinophile sévère. Les sujets ont reçu 40 mg de Nucala par voie s.c. (poids corporel < 40 kg) ou 100 mg de Nucala par voie s.c. (poids corporel ≥ 40 kg). La phase de traitement à court terme (12 semaines) a permis de caractériser la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du mépolizumab chez l'enfant (voir les sections [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). La phase de traitement à long terme (52 semaines), amorcée après une interruption du traitement pendant 8 semaines, a permis d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du médicament.

L'efficacité de Nucala chez les enfants (de 6 à 11 ans), administré par voie s.c. à une dose de 40 mg, a été extrapolée à partir de l'efficacité observée chez les adultes et les adolescents, appuyée par des analyses pharmacocinétiques de population et des analyses pharmacodynamiques. Il est présumé que le cours de la maladie, les mécanismes physiopathologiques et les effets du médicament chez les enfants concordent suffisamment avec ce qui est observé chez les adultes et les adolescents aux mêmes niveaux d'exposition.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

Conception de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de Nucala à 100 mg administré par voie s.c. en appoint au traitement d'entretien chez les patients atteints de RSCaPN ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée durant 52 semaines chez 407 patients âgés de 18 ans ou plus. Les sujets ont reçu Nucala à 100 mg ou un placebo par voie s.c. une fois toutes les 4 semaines tout en poursuivant leur corticothérapie par voie nasale (voir le [Tableau 2](#)). Les patients devaient avoir suivi un traitement de fond par un corticostéroïde

administré par voie nasale pendant au moins 8 semaines avant la sélection. Les patients présentaient une RSCaPN récurrente, ayant nécessité au moins une polypectomie nasale au cours des 10 années précédentes. Les patients devaient présenter des symptômes de polypose nasale accompagnés d'une obstruction nasale dont le score était > 5 sur une échelle visuelle analogique (EVA) allant jusqu'à 10, des symptômes dont le score global était > 7 sur une EVA allant jusqu'à 10, et un score de polypose nasale (NPS) bilatéral établi par endoscopie \geq 5 sur une échelle allant jusqu'à 8 (score minimal de 2 dans chaque cavité nasale).

Les coparamètres d'évaluation principaux étaient la variation du score NPS total établi par endoscopie (échelle de 0 à 8) entre le début et la 52^e semaine de l'étude, telle que déterminée en aveugle par des évaluateurs indépendants, et la variation du score d'obstruction nasale sur l'EVA (échelle de 0 à 10) entre le score initial et le score mesuré durant la période de la 49^e à la 52^e semaine. Le score NPS se fondait sur l'évaluation des polypes dans chacune des cavités nasales en fonction d'une échelle catégorique (0 = absence de polypes, 1 = petits polypes dans le méat moyen ne dépassant pas le bord inférieur du cornet moyen, 2 = polypes dépassant le bord inférieur du cornet moyen, 3 = gros polypes atteignant le bord inférieur du cornet inférieur ou polypes situés au centre du cornet moyen, 4 = gros polypes causant une congestion ou une obstruction quasi complète du méat inférieur). Le score total correspondait à la somme des scores établis pour les cavités nasales droite et gauche. Les patients ont consigné quotidiennement le score d'obstruction nasale sur l'EVA (échelle de 0 à 10 [0 = absence d'obstruction, 10 = pire obstruction imaginable]).

Tableau 2 Résumé de la conception de l'étude 205687

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
205687	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée durant 52 semaines dans le but d'évaluer Nucala à 100 mg administré par voie s.c. chez des sujets atteints de RSCaPN qui suivaient un traitement de fond concomitant par un corticostéroïde administré par voie nasale	Nucala 100 mg s.c. Placebo Durée : 52 semaines	n = 206 n = 201 Total : 407	49 ans (18-82)	Féminin : 143 (35 %) Masculin : 264 (65 %)

s.c. = voie sous-cutanée; RSCaPN = rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

Caractéristiques démographiques et initiales des patients

Le [Tableau 3](#) présente les caractéristiques initiales des sujets de l'étude. Voir la section *Résultats de l'étude* pour connaître les valeurs initiales et à la 52^e semaine pour les paramètres d'évaluation de

l'efficacité, dont le score NPS établi par endoscopie, les scores des symptômes sur l'EVA et le score SNOT-22.

Tableau 3 Résumé des caractéristiques initiales

	Nucala 100 mg s.c. N = 206	Placebo N = 201
Durée (ans) de la RSCaPN, moyenne (é.-t.)	11,36 (8,522)	11,46 (8,273)
Sujets ayant subi ≥ 3 polypectomies au cours des 10 années précédentes, n (%)	51 (24)	73 (35)
Sujets ayant utilisé un CSO (≥ 1 traitement) au cours des 12 mois précédents, n (%)	106 (51)	91 (45)
Moyenne géométrique du nombre d'éosinophiles mesuré au début de l'étude, cellules/μL (IC à 95 %)	390	410
Asthme, n (%)	140 (68)	149 (74)
MREA, n (%)	45 (22)	63 (31)

RSCaPN = rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; é.-t. = écart-type; CSO = corticostéroïde oral; MREA = maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine

Résultats de l'étude

Résultats de l'étude 205687 chez les patients atteints de RSCaPN

Les résultats pour les coparamètres d'évaluation principaux et le paramètre d'évaluation secondaire clé chez les patients atteints de RSCaPN sont présentés au [Tableau 4](#).

Tableau 4 Analyses des coparamètres d'évaluation principaux et du paramètre d'évaluation secondaire clé (population en intention de traiter^a)

	Mépolizumab 100 mg s.c. (N = 206)	Placebo (N = 201)
Coparamètre d'évaluation principal : score total établi par endoscopie à la 52^e semaine^b		
Score initial médian (min.; max.)	5,0 (2; 8)	6,0 (0; 8)
Variation médiane par rapport au score initial	-1,0	0,0
Différence corrigée entre les traitements, valeurs médianes (IC à 95 %) ^c	-0,73 (-1,11; -0,34) ^d	
Coparamètre d'évaluation principal : score d'obstruction nasale sur l'EVA (de la 49^e à la 52^e semaine)^b		
Score initial médian (min.; max.)	9,01 (6,54; 10,00)	9,14 (5,31; 10,00)
Variation médiane par rapport au score initial	-4,41	-0,82
Différence corrigée entre les traitements, valeurs médianes (IC à 95 %) ^c	-3,14 (-4,09; -2,18) ^d	
Paramètre d'évaluation secondaire clé : polypectomie nasale à la 52^e semaine^{e,f}		

	Mépolizumab 100 mg s.c. (N = 206)	Placebo (N = 201)
Patients qui avaient subi une chirurgie entre le début de l'étude et la 52 ^e semaine	18 (9 %)	46 (23 %)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b	0,43 (0,25; 0,76)	

EVA = échelle visuelle analogique

^a Population en intention de traiter : sujets répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose dans le cadre du traitement à l'étude.

^b Les sujets qui ont subi une intervention chirurgicale nasale ou une sinuplastie avant la visite ont consigné leur pire score avant ces interventions. Les sujets qui se sont retirés de l'étude sans avoir subi une intervention chirurgicale nasale ou une sinuplastie ont consigné leur pire score avant leur retrait de l'étude.

^c Modèle de régression quantile en fonction des covariables suivantes : groupe de traitement, région géographique, score initial et log(e) du nombre d'éosinophiles dans le sang mesuré au début de l'étude.

^d $p < 0,001$ selon le test de la somme des rangs de Wilcoxon.

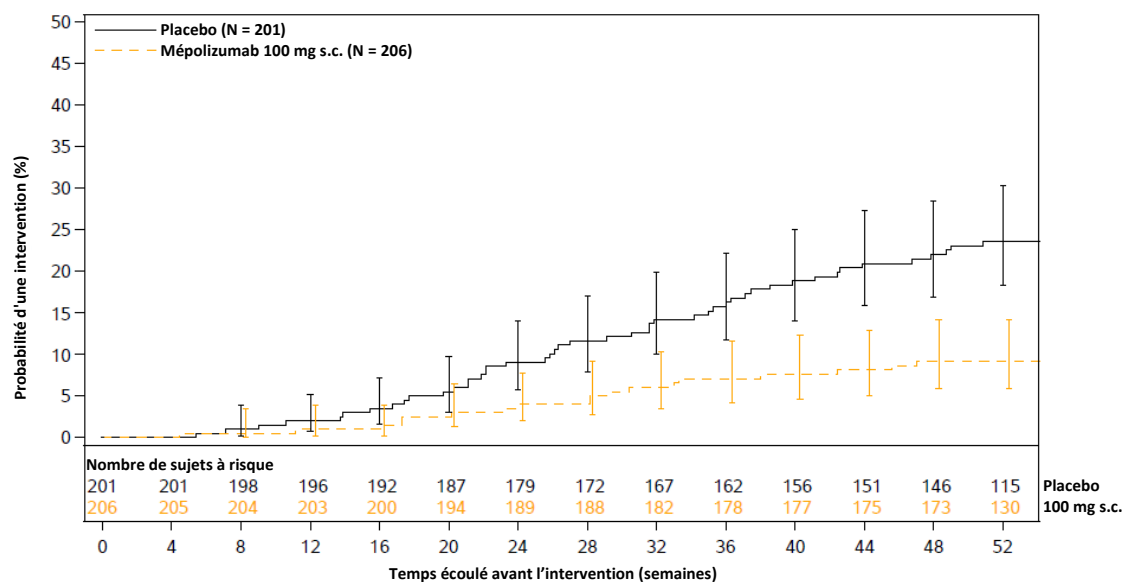
^e La polypectomie nasale était définie comme toute intervention instrumentale consistant à inciser et à retirer des tissus (polypectomie) de la cavité nasale.

^f Une méthode d'analyse hiérarchique prédéfinie a été utilisée pour tenir compte de l'erreur de type I globale pour les paramètres d'évaluation secondaires; le tableau 15 présente les autres paramètres d'évaluation secondaires dont a tenu compte la méthode d'analyse.

^g Modèle des risques proportionnels de Cox en fonction des covariables suivantes : groupe de traitement, région géographique, score total initial établi par endoscopie, score d'obstruction nasale initial sur l'EVA, log(e) du nombre d'éosinophiles dans le sang mesuré au début de l'étude et nombre de chirurgies antérieures (1, 2, > 2 comme échelle ordinale). $p = 0,003$.

Le paramètre d'évaluation secondaire clé était le temps écoulé avant une première polypectomie nasale jusqu'à la 52^e semaine (voir la [Figure 2](#)).

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier relative au temps écoulé avant une première intervention chirurgicale nasale (polypectomie)



Résultats des paramètres d'évaluation secondaires

Les données sur les autres paramètres d'évaluation secondaires sont présentées au [Tableau 5](#).

Tous les scores sur les EVA ont été consignés quotidiennement par les patients sur une échelle allant de 0 à 10 [0 = absence de symptôme, 10 = pire symptôme imaginable]). Le questionnaire SNOT-22 mesure la qualité de vie liée à la santé en fonction de 22 items permettant d'évaluer les symptômes de RSCaPN et leurs répercussions; chaque item reçoit un score allant de 0 (aucun problème) à 5 (le pire des problèmes), et le score total va de 0 à 110.

Tableau 5 Résultats des paramètres d'évaluation secondaires au sein de la population en intention de traiter^a

	Nucala 100 mg s.c. (N = 206)	Placebo (N = 201)
Score global sur l'EVA (de la 49^e à la 52^e semaine)^b		
Score initial médian (min.; max.)	9,12 (7,17; 10,00)	9,20 (7,21; 10,00)
Variation médiane par rapport au score initial	-4,48	-0,90
Différence corrigée entre les traitements, valeurs médianes (IC à 95 %) ^c	-3,18 (-4,10; -2,26) ^d	
Score SNOT-22 total à la 52^e semaine^b		
n	205	198
Score initial médian (min.; max.)	64,0 (17; 105)	64,0 (19; 110)
Variation médiane par rapport au score initial	-30,0	-14,0
Différence corrigée entre les traitements, valeurs médianes (IC à 95 %) ^c	-16,49 (-23,57; -9,42) ^d	
Patients chez qui la présence de polypes nasaux a nécessité la prise de corticostéroïdes à action générale au cours de la période allant jusqu'à la 52^e semaine		
Nombre de patients ayant suivi ≥ 1 traitement	52 (25)	74 (37)
Rapport de cotes par rapport au placebo (IC à 95 %) ^e	0,58 (0,36; 0,92)	
Score composite sur l'EVA – symptômes nasaux (de la 49^e à la 52^e semaine)^{b,f}		
Score initial médian (min.; max.)	9,11 (4,91; 10,00)	9,18 (6,03; 10,00)
Variation médiane par rapport au score initial	-3,96	-0,89
Différence corrigée entre les traitements, valeurs médianes (IC à 95 %) ^c	-2,68 (-3,44; -1,91) ^d	
Score de perte d'odorat sur l'EVA (de la 49^e à la 52^e semaine)^b		
Score initial médian (min.; max.)	9,97 (0,94; 10,00)	9,97 (6,69; 10,00)
Variation médiane par rapport au score initial	-0,53	0,00
Différence corrigée entre les traitements, valeurs médianes (IC à 95 %) ^c	-0,37 (-0,65; -0,08) ^d	

EVA = échelle visuelle analogique; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test

^a Population en intention de traiter : sujets répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose dans le cadre du traitement à l'étude. Multiplicité contrôlée par l'évaluation des paramètres d'évaluation secondaires selon une méthode d'analyse hiérarchique prédéfinie.

^b Les sujets qui ont subi une intervention chirurgicale nasale ou une sinuplastie avant la visite ont consigné leur pire score avant ces interventions. Les sujets qui se sont retirés de l'étude sans avoir subi une intervention chirurgicale nasale ou une sinuplastie ont consigné leur pire score avant leur retrait de l'étude.

^c Modèle de régression quantile en fonction des covariables suivantes : groupe de traitement, région géographique, score initial et log(e) du nombre d'éosinophiles dans le sang mesuré au début de l'étude.

^d $p < 0,001$ selon le test de la somme des rangs de Wilcoxon.

^e Analyse à l'aide d'un modèle de régression logistique en fonction des covariables suivantes : groupe de traitement, région géographique, nombre de traitements par un CSO motivés par la présence de polypes nasaux au cours des 12 mois précédents (0, 1, > 1 comme échelle ordinale), score total initial établi par endoscopie, score initial d'obstruction nasale sur l'EVA et log(e) du nombre d'éosinophiles dans le sang mesuré au début de l'étude. $p = 0,020$.

^f Score composite sur l'EVA combinant les scores individuels de l'EVA pour l'obstruction nasale, l'écoulement nasal, la présence de mucus dans la gorge et la perte d'odorat.

Paramètres d'évaluation chez les patients atteints d'asthme

Chez 289 patients (71 %) atteints d'asthme concomitant, des analyses prédéfinies ont montré des améliorations concordant avec celles observées au sein de la population en intention de traiter en ce qui a trait aux coparamètres d'évaluation principaux, à savoir une variation du score NPS total établi par endoscopie à la 52^e semaine par rapport au score initial et une variation du score d'obstruction nasale sur l'EVA entre le score initial et le score mesuré durant la période de la 49^e à la 52^e semaine.

Des analyses *a posteriori* ont permis de constater des améliorations (diminutions) des résultats au questionnaire en cinq points sur la maîtrise de l'asthme (ACQ-5) et des exacerbations de l'asthme. Au questionnaire ACQ-5 à la 52^e semaine, les variations moyennes (é.-t.) du score par rapport au score initial ont été de -1,12 (0,095) et de -0,46 (0,093) dans les groupes mépolizumab et placebo, respectivement.

Six patients (4 %) du groupe mépolizumab et 11 patients (7 %) du groupe placebo ont présenté respectivement 6 et 20 exacerbations de l'asthme au cours de la période allant jusqu'à la 52^e semaine.

Granulomatose éosinophile avec polyangéite

Conception de l'étude

L'efficacité et l'innocuité du mépolizumab en appoint à la corticothérapie administrée par voie orale chez les patients atteints de GEPA ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle par placebo, menée durant 52 semaines chez 136 sujets âgés de 18 ans ou plus. Les sujets ont reçu Nucala à 300 mg ou un placebo par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines tout en poursuivant leur corticothérapie orale à dose stable (Tableau 16). À partir de la 4^e semaine, la dose de CSO pouvait être réduite graduellement au cours de la période de traitement, à la discrétion de l'investigateur. L'étude comportait deux coparamètres d'évaluation principaux, soit : 1) la durée totale cumulée de rémission durant la période de traitement de 52 semaines, définie comme un score BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) de 0 (absence de vascularite évolutive) plus une dose quotidienne de CSO (prednisolone ou prednisone) de 4 mg ou moins; et 2) la proportion de sujets en rémission à la 36^e semaine et à la 48^e semaine de traitement. La récurrence de maladie a été définie comme l'aggravation ou la persistance de la maladie évolutive depuis la dernière visite justifiant : i) une augmentation de la dose de CSO (> 4 mg/jour); OU ii) une augmentation de la dose d'un agent immunosuppresseur ou l'ajout d'un tel agent; OU iii) une hospitalisation liée à l'aggravation de la GEPA. L'aggravation de la maladie évolutive a été caractérisée par : i) une vascularite évolutive (score BVAS > 0); OU ii) des symptômes et/ou des signes d'asthme évolutif et un score ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*) correspondant à une aggravation de la

maladie; OU iii) une pathologie nasale et/ou sinusienne évolutive et au moins une réponse aux questions sur les symptômes naso-sinusaux correspondant à une aggravation de la pathologie.

Tableau 16 Résumé de la conception de l'étude MEA115921

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
MEA115921	Étude multicentrique de 52 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo dans le but d'évaluer le mépolizumab chez des sujets ayant des antécédents de GEPA récidivante ou réfractaire et prenant des corticostéroïdes oraux à dose stable, avec ou sans traitement immunosuppresseur à dose stable ^a	Nucala à 300 mg s.c. Placebo Durée : 52 semaines	n = 68 n = 68 Total : 136	48,5 ans (20-71)	Féminin : 80 (59 %) Masculin : 56 (41 %)

GEPA = granulomatose éosinophile avec polyangéite; s.c. = voie sous-cutanée

^a À l'exception du cyclophosphamide

Caractéristiques démographiques et initiales des patients

Le [Tableau 17](#) présente les caractéristiques démographiques et initiales des sujets de l'étude.

Tableau 17 Résumé des caractéristiques démographiques et cliniques initiales

	Nucala 300 mg s.c. N = 68	Placebo N = 68
Âge moyen (ans)	48,7	48,2
Femmes, n (%)	42 (62)	38 (56)
Race blanche, n (%)	64 (94)	61 (90)
Durée (ans) de la GEPA, moyenne (é.-t.)	5,24 (4,398)	5,85 (4,855)
Antécédents d'au moins 1 récurrence confirmée au cours des 2 années précédentes, n (%)	51 (75)	49 (72)
Antécédents/présence d'asthme et d'éosinophilie (> 1,0 x 10⁹/L), n (%)	68 (100)	68 (100)
Anomalie naso-sinusale	64 (94)	64 (94)
Infiltrats pulmonaires, non fixes	50 (74)	48 (71)
Preuve biopsique ¹	25 (37)	31 (46)
Mononeuropathie ou polyneuropathie ²	32 (47)	24 (35)
Résultat positif pour la recherche d'ANCA (d'anticorps anti-MPO ou anti-PR3)	13 (19)	13 (19)
Myocardiopathie ³	13 (19)	7 (10)
Purpura pétéchial des membres	9 (13)	8 (12)
Hémorragie alvéolaire ⁴	3 (4)	1 (1)
Glomérulonéphrite ⁵	1 (1)	0
Maladie réfractaire, n (%)	34 (50)	40 (59)
Récurrence de symptômes de GEPA, n (%)	33 (49)	35 (51)
Échec du traitement d'induction, n (%)	1 (1)	5 (7)
Score BVAS initial, médiane (extrêmes)	1 (0-22)	2 (0-19)
Dose quotidienne initiale (mg) de corticostéroïde oral^a, médiane (extrêmes)	12 (7,5-40)	11 (7,5-50,0)
Sujets sous traitement immunosuppresseur, n (%)	41 (60)	31 (46)
Catégories du score ACQ-6 initial^{6,7}, n (%)		
≤ 0,75	23 (34)	19 (28)
De > 0,75 à < 1,5	19 (28)	21 (31)
≥ 1,5	26 (38)	28 (41)

¹ Biopsie apportant une preuve histopathologique de la présence d'une vascularite éosinophile, d'une infiltration périvasculaire éosinophile ou d'une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles

² Déficit moteur ou anomalie de la conduction nerveuse

³ Objectivée par échocardiographie ou IRM

⁴ Mise en évidence par un lavage bronchoalvéolaire

⁵ Hématurie, cylindres hématiques, protéinurie

⁶ Score ACQ-6 ≤ 0,75 = asthme bien maîtrisé, de > 0,75 à < 1,5 = asthme insuffisamment maîtrisé, ≥ 1,5 = asthme mal maîtrisé

⁷ Résumé *a posteriori*

^a Équivalent prednisone ou prednisolone

^b À l'exception du cyclophosphamide

ACQ = *Asthma Control Questionnaire* (questionnaire sur la maîtrise de l'asthme); ANCA = anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; BVAS = *Birmingham Vasculitis Activity Score*; é.-t. = écart-type; GEPA = granulomatose éosinophile avec polyangéite; MPO = myéloperoxydase (ANCA anti-MPO); PR3 = protéinase 3 (ANCA anti-PR3)

Résultats de l'étude

Rémission

La durée cumulée de rémission a été significativement plus longue chez les sujets recevant Nucala à 300 mg que chez les sujets recevant le placebo (rapport de cotes : 5,9 [IC à 95 % : 2,7; 13,0]; $p < 0,001$). En outre, la proportion de sujets parvenus au stade de la rémission à la 36^e semaine et à la 48^e semaine de traitement a été significativement plus grande sous Nucala à 300 mg que sous placebo (rapport de cotes : 16,7 [IC à 95 % : 3,6; 77,7]; $p < 0,001$) (Tableau 18).

Tableau 18 Analyses des coparamètres d'évaluation principaux

	Nombre (%) de sujets	
	Nucala 300 mg n = 68	Placebo n = 68
Durée cumulée de rémission sur 52 semaines		
0 semaine	32 (47)	55 (81)
De > 0 à < 12 semaines	8 (12)	8 (12)
De 12 à < 24 semaines	9 (13)	3 (4)
De 24 à < 36 semaines	10 (15)	0
≥ 36 semaines	9 (13)	2 (3)
Rapport de cotes (mépolizumab/placebo) ^a	5,91 ^b	
IC à 95 %	2,68; 13,03	
Valeur p	< 0,001	
Proportion de sujets en rémission à la 36^e semaine et à la 48^e semaine		
Sujets en rémission aux semaines 36 et 48 (%)	22 (32)	2 (3)
Rapport de cotes (mépolizumab/placebo) ^a	16,74	
IC à 95 %	3,61; 77,56	
Valeur p	< 0,001	

^a Un rapport de cotes supérieur à 1 favorise le mépolizumab.

^b Obtenu au moyen d'un modèle de régression à cotes proportionnelles pour les données catégoriques ordonnées (par paliers de 12 semaines).

Des différences statistiquement significatives favorisant le mépolizumab au regard de ces paramètres d'évaluation ont aussi été démontrées en fonction de la définition de la rémission de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) [c.-à-d. score BVAS de 0 et dose quotidienne de corticostéroïde oral (prednisolone ou prednisone) de 7,5 mg ou moins].

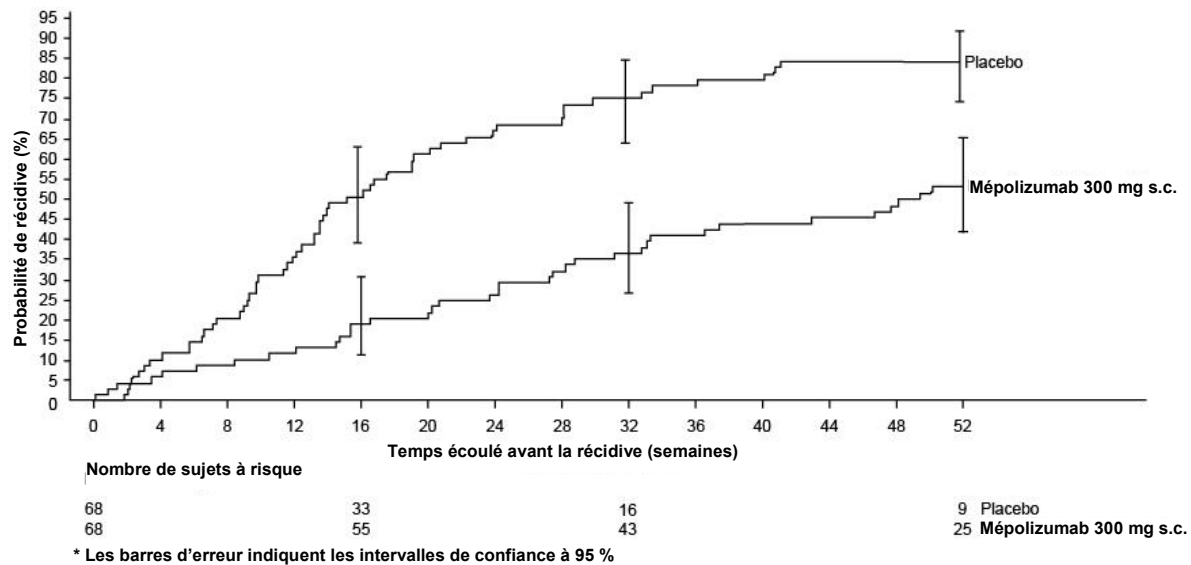
Une plus grande proportion de sujets recevant Nucala à 300 mg ($n = 13$; 19 %) sont parvenus au stade de la rémission au cours des 24 premières semaines de traitement et sont demeurés en rémission pendant le reste de la période de traitement de 52 semaines par rapport aux sujets recevant le placebo ($n = 1$; 1 %).

Récidive

Le temps écoulé avant une première récurrence était significativement plus long chez les sujets recevant Nucala à 300 mg que chez les sujets recevant le placebo (rapport des risques instantanés : 0,32 [IC à 95 % : 0,21; 0,50]; $p < 0,001$) [Figure 3]. La fréquence et le nombre des causes possibles de récurrences

(c.-à-d. vascularite, asthme, pathologie naso-sinusale) étaient plus faibles sous mépolizumab que sous placebo.

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier relative au temps écoulé avant une première récidence



Réduction de la dose de corticostéroïdes oraux (CSO)

Une réduction significativement plus marquée de la dose quotidienne moyenne de CSO a été constatée chez les sujets recevant Nucala à 300 mg comparativement aux sujets recevant le placebo au cours des semaines 48 à 52 (rapport de cotes : 0,20 [IC à 95 % : 0,09; 0,41]; $p < 0,001$) [Tableau 19].

Tableau 19 Dose quotidienne moyenne de CSO de la 48^e à la 52^e semaine

Dose quotidienne moyenne de CSO	Nombre (%) de sujets	
	Nucala 300 mg s.c. n = 68	Placebo n = 68
0	12 (18)	2 (3)
De > 0 à ≤ 4,0 mg	18 (26)	3 (4)
De > 4,0 à ≤ 7,5 mg	10 (15)	18 (26)
> 7,5 mg	28 (41)	45 (66)
Comparaison : mépolizumab/placebo ^a		
Rapport de cotes	0,20	
IC à 95 %	0,09; 0,41	
Valeur p	< 0,001	

^a L'analyse a été réalisée à partir d'un modèle de cotes proportionnelles en fonction des covariables suivantes : groupe de traitement, dose quotidienne initiale de CSO, score BVAS initial et région. Un rapport de cotes inférieur à 1 favorise le mépolizumab.

Syndrome hyperéosinophilique

Conception de l'étude

L'efficacité et l'innocuité du mépolizumab à titre de médicament d'appoint au traitement standard pour les patients atteints d'un SHE ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée durant 32 semaines chez 108 sujets âgés de 12 ans ou plus (Tableau 20). Les sujets ont reçu Nucala à 300 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines tout en poursuivant leur traitement à dose stable pour le SHE. Le traitement standard du SHE pouvait comprendre un CSO et des agents immunosuppresseurs ou cytotoxiques, et les sujets devaient avoir été sous traitement stable du SHE pendant les 4 semaines précédant la répartition aléatoire. Les sujets atteints d'un SHE secondaire d'origine non hématologique (p. ex., hypersensibilité à un médicament, infection helminthique, infection au virus de l'immunodéficience humaine [VIH], cancer non hématologique) ou d'un SHE avec fusion des gènes *FIP1L1* et *PDGFR α* et activation consécutive de tyrosine kinase étaient exclus de l'étude. Les sujets admis à l'étude avaient subi au moins deux poussées de SHE dans les 12 mois précédents et avaient un nombre d'éosinophiles dans le sang ≥ 1000 cellules/ μ L pendant la sélection. Les poussées de SHE retenues aux fins d'admissibilité à l'étude étaient définies comme une aggravation des symptômes cliniques liée au SHE ou un nombre d'éosinophiles dans le sang nécessitant une intensification du traitement.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude 200622 était la proportion de sujets ayant présenté une poussée du SHE pendant la période de traitement de 32 semaines. Une poussée du SHE était définie comme une aggravation des signes et symptômes cliniques du SHE ou une hausse du nombre d'éosinophiles dans le sang (≥ 2 reprises), nécessitant une augmentation de la dose de CSO (d'au moins 10 mg/jour) ou l'intensification/ajout d'un traitement cytotoxique ou immunosuppresseur pour le SHE.

Tableau 20 Résumé de la conception de l'étude 200622

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
200622	Étude multicentrique de 32 semaines à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo visant à évaluer le mépolizumab chez des sujets ayant des antécédents de SHE récidivant ou réfractaire et prenant des corticostéroïdes oraux à dose stable avec ou sans traitement cytotoxique	Nucala à 300 mg s.c. Placebo Durée : 32 semaines	n = 54 n = 54 Total : 108	46,0 ans (12-82)	Féminin : 57 (53 %) Masculin : 51 (47 %)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	ou immunosuppresseur pour le SHE				

s.c. = voie sous-cutanée; SHE = syndrome hyperéosinophilique

Caractéristiques démographiques et initiales des patients

Le [Tableau 26](#) présente les caractéristiques démographiques et initiales des sujets de l'étude.

Tableau 26 Résumé des caractéristiques initiales

	Nucala 300 mg s.c. N = 54	Placebo N = 54
Durée (ans) du SHE, moyenne (é.-t.)	5,45 (5,079)	5,66 (8,035)
Nombre de poussées du SHE dans les 12 mois précédents, moyenne (é.-t.)	2,7 (1,28)	2,7 (1,02)
Antécédents/présence de SHE et d'éosinophilie (> 1,0 × 10⁹/L), n (%)	54 (100)	54 (100)
Douleur ou ballonnement abdominaux	16 (30)	24 (44)
Symptômes respiratoires	30 (56)	30 (56)
Frissons ou sueurs	10 (19)	5 (9)
Douleurs musculaires ou articulaires	24 (44)	20 (37)
Symptômes nasaux ou sinusaux	22 (41)	19 (35)
Symptômes cutanés	25 (46)	28 (52)
Traitement initial pour le SHE, n (%)	54 (50)	54 (50)
Tous les traitements initiaux pour le SHE, n (%)	50 (93)	49 (91)
Corticostéroïdes oraux, n (%)	40 (74)	38 (70)
Traitement cytotoxique/immunosuppresseur, n (%)	14 (26)	9 (17)
Autre traitement pour le SHE^a	22 (41)	19 (35)
Dose quotidienne initiale (mg) de corticostéroïde oral^b, médiane (extrêmes)	5,6 (0-50,0)	5,6 (0-25,0)

^a Les exemples d'« autre » traitement pour le SHE comprennent, sans s'y limiter, le dipropionate de béclo-métasone, le fumarate de formotérol, l'oméprazole, le salbutamol, le bromure de tiotropium, l'acétonide de triamcinolone et la cétirizine.

^b Équivalent prednisone ou prednisolone.

é.-t. = écart-type; SHE = syndrome hyperéosinophilique

Résultats de l'étude

Le paramètre d'évaluation principal a comparé les sujets qui ont présenté une poussée de SHE ou ont abandonné l'étude dans les groupes mépolizumab et placebo pendant la période de traitement de 32 semaines. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient le temps écoulé avant la première poussée du SHE, la proportion de sujets ayant subi une poussée du SHE entre la 20^e et la 32^e semaine, le taux de poussées de SHE et la variation du score d'intensité de la fatigue BFI-3 (item 3 du questionnaire *Brief Fatigue Inventory* [BFI]) par rapport au score initial (voir le [Tableau 22](#)).

Tableau 22 Résultats pour le paramètre d'évaluation de l'efficacité/analyse de la population en intention de traiter (étude 200622)

	Mépolizumab N = 54	Placebo N = 54
Paramètre d'évaluation principal de l'efficacité		
Proportion de sujets ayant présenté une poussée du SHE		
Sujets ayant eu ≥ 1 poussée du SHE ou ayant abandonné l'étude (%)	15 (28)	30 (56)
Sujets ayant eu ≥ 1 poussée du SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Sujets n'ayant eu aucune poussée du SHE et ayant abandonné l'étude (%)	1 (2)	2 (4)
Différence de risques ^a (IC à 95 %)	-29 % (-47 %; -11 %)	
Valeur <i>p</i> ^a	0,001	
Paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité^b		
Temps écoulé avant la première poussée du SHE		
Temps médian avant une poussée du SHE (jours)	Temps médian non atteint	172
Rapport des risques instantanés ^c (IC à 95 %)	0,34 (0,18; 0,67)	
Valeur <i>p</i> ^c	0,002	
Poussées du SHE pendant la 20^e semaine et jusqu'à la 32^e semaine inclusivement		
Sujets ayant eu ≥ 1 poussée du SHE ou ayant abandonné l'étude (%)	9 (17)	19 (35)
Différence de risques ^a (IC à 95 %)	-18 % (-34 %; -2 %)	
Valeur <i>p</i> ^a	0,027	
Taux de poussées du SHE		
Taux moyen estimatif/année	0,50	1,46
Rapport des taux ^d (IC à 95 %)	0,34 (0,19; 0,63)	
Valeur <i>p</i> ^d	< 0,001	
Variation du score d'intensité de la fatigue BFI-3 (pire degré de fatigue durant les 24 heures précédentes) à la 32^e semaine par rapport au score initial^e		
Variation médiane du score BFI-3	-0,66	0,32
Valeur <i>p</i> ^f	0,036	

^a Le modèle de régression linéaire généralisé évaluant la probabilité de poussée du SHE a été ajusté pour tenir compte de la dose de CSO initiale et de la région.

^b La multiplicité a été contrôlée au moyen d'une méthode d'analyse hiérarchique fermée.

^c Le modèle de régression des risques proportionnels de Cox a été ajusté pour tenir compte de la dose de CSO initiale et de la région.

^d Le modèle de régression binomiale négative a été ajusté pour tenir compte de la dose de CSO initiale et de la région.

^e L'item 3 du questionnaire *Brief Fatigue Inventory* (BFI-3) demande aux sujets d'indiquer l'intensité de leur fatigue en se basant sur leur pire degré de fatigue durant les 24 heures précédentes (échelle de 0 = aucune fatigue à 10 = pire fatigue imaginable). Les patients pour qui des données étaient manquantes ont été inclus avec la pire valeur observée.

^f Valeur p d'après le test de la somme des rangs de Wilcoxon.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'administration du médicament par voies intraveineuse et sous-cutanée à des singes a entraîné une réduction du nombre d'éosinophiles dans les tissus périphériques et pulmonaires sans aucun effet toxicologique lié. Les éosinophiles ont été associés aux réactions immunologiques déclenchées par certaines infections parasitaires. Lors d'études menées chez des souris traitées au moyen d'anticorps anti-IL-5 ou présentant un déficit congénital en IL-5 ou en éosinophiles, on n'a pas relevé d'altération de la capacité d'éliminer les infections parasitaires.

Cancérogénèse, mutagénèse et altération de la fertilité et de la reproduction

Aucune étude de longue durée portant sur des animaux n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir cancérogène du mépolizumab. Les effets mutagènes possibles du mépolizumab n'ont fait l'objet d'aucune étude. Le rôle de l'IL-5 et des éosinophiles dans la surveillance tumorale n'est pas bien caractérisé. Cela dit, on n'a relevé aucun signe d'anomalie de la surveillance tumorale chez les souris ayant un déficit en IL-5 ou en éosinophiles.

Les anticorps anti-IL-5 n'ont pas eu d'effet chez les souris mâles et femelles sur l'accouplement, la fertilité et la fonction gonadique, ni sur les premiers stades de développement embryonnaire ou le développement embryofœtal chez les femelles gravides. Les études réalisées sur les souris ne comportaient aucune mise bas ni évaluation fonctionnelle de la génération F1. Chez le singe cynomolgus, le mépolizumab n'a pas eu d'effet sur la gestation ni sur le développement embryofœtal et postnatal (notamment en ce qui a trait à la fonction immunitaire) des petits. Aucun examen n'a été effectué en vue de découvrir d'éventuelles malformations internes ou squelettiques. Les données recueillies chez des singes révèlent que le mépolizumab traverse la barrière placentaire. Les concentrations de mépolizumab étaient environ 2,4 fois plus élevées chez les nourrissons que chez les mères plusieurs mois après la mise bas et n'influaient pas sur le système immunitaire des nourrissons. Le mépolizumab a été excrété dans le lait des guenons cynomolgus à des concentrations s'élevant à moins de 0,5 % de celles décelées dans le plasma; aucun effet sur le développement des petits allaités n'a été observé.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrNUCALA [nu-ka-la]

Mépolizumab pour injection

poudre lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée (100 mg/mL)

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à recevoir **Nucala** et chaque fois que vous recevez un traitement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Nucala**.

Pourquoi utilise-t-on Nucala?

Asthme éosinophile sévère

Nucala (mépolizumab pour injection) est un médicament d'ordonnance utilisé en plus d'autres médicaments antiasthmatiques pour traiter les adultes, les adolescents (de 12 à 17 ans) et les enfants (de 6 à 11 ans) atteints d'asthme éosinophile sévère dont l'asthme n'est pas maîtrisé par les médicaments antiasthmatiques qu'ils prennent, par exemple des médicaments en inhalation à doses élevées. L'asthme éosinophile sévère est une forme d'asthme sévère caractérisé par la présence d'éosinophiles (un type de globules blancs). Les éosinophiles sont associés à une inflammation des voies respiratoires pouvant aggraver l'asthme ou augmenter le nombre de crises d'asthme. Nucala aide à prévenir les crises d'asthme.

Nucala n'est pas utilisé pour soulager les symptômes d'asthme aigu, par exemple en cas de crise d'asthme soudaine.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN)

La RSCaPN est une maladie qui se caractérise par un excès d'éosinophiles (un type de globules blancs) dans le sang, le nez et les sinus. Cela peut entraîner des symptômes tels qu'une obstruction nasale, une perte d'odorat et la formation d'excroissances gélatineuses (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 ou à reporter une intervention chirurgicale nasale (polypectomie).

Granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA)

La GEPA est une maladie caractérisée par l'inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) causée par une quantité excessive d'éosinophiles (un type de globules blancs) dans le sang et les tissus. La GEPA touche le plus souvent les poumons et les sinus, mais elle affecte aussi fréquemment d'autres organes, notamment la peau, le cœur, les reins, les nerfs et les intestins. Les symptômes les plus

fréquents qui lui sont associés comprennent la fatigue extrême, la douleur musculaire et articulaire, la perte de poids, les symptômes naso-sinusaux et les difficultés à respirer.

Chez les adultes, Nucala, utilisé en plus d'un corticostéroïde, peut atténuer les symptômes de la GEPA et retarder l'exacerbation de ceux-ci. Nucala peut aussi aider à réduire la dose quotidienne de corticostéroïdes dont vous avez besoin pour maîtriser vos symptômes.

Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

Le SHE est une maladie caractérisée par un nombre élevé d'éosinophiles dans le sang. Les éosinophiles sont des cellules qui peuvent endommager des organes dans le corps, en particulier le cœur, les poumons, les nerfs et la peau. Les symptômes les plus fréquents d'une poussée de SHE comprennent des douleurs ou ballonnements abdominaux, des difficultés à respirer, des frissons ou des sueurs, des douleurs musculaires ou articulaires et des symptômes naso-sinusaux.

Chez les adultes, Nucala réduit le nombre d'éosinophiles dans le sang et aide à atténuer les symptômes et à prévenir les poussées.

Comment Nucala agit-il?

Nucala renferme une substance active appelée mépolizumab, un anticorps monoclonal dont l'action consiste à bloquer une protéine particulière, appelée interleukine-5. En bloquant l'action de l'interleukine-5, Nucala limite la production d'un plus grand nombre d'éosinophiles dans la moelle osseuse et réduit le nombre d'éosinophiles présents dans le sang, les poumons et les tissus.

Quels sont les ingrédients de Nucala?

Ingrédient médicinal : La substance active est le mépolizumab.

Ingrédients non médicinaux : Les autres ingrédients sont le phosphate de sodium dibasique heptahydraté, le polysorbate 80 et le saccharose.

Nucala se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée; chaque flacon uniservice contient 144 mg de mépolizumab (100 mg/mL après la reconstitution).

N'utilisez pas Nucala dans les cas suivants :

- vous êtes **allergique** au mépolizumab ou à tout autre ingrédient contenu dans ce médicament.
Parlez à votre médecin si vous pensez que cette situation s'applique à vous.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Nucala, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables.

- Les médicaments de type « anticorps monoclonaux » peuvent provoquer des réactions allergiques sévères lorsqu'ils sont injectés dans le corps (voir **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Nucala?**). Si vous avez déjà eu une réaction semblable, dites-le à votre médecin avant de recevoir Nucala.
- Nucala ne soulage pas les symptômes d'asthme aigu, par exemple en cas de crise d'asthme soudaine. Nucala ne doit donc pas être utilisé pour le traitement de tels symptômes.

- Informez votre médecin si vos symptômes d'asthme ne sont toujours pas maîtrisés ou s'ils s'aggravent pendant votre traitement par Nucala.
- Si vous prenez des corticostéroïdes ou d'autres médicaments pour le traitement de l'asthme, de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, de la granulomatose éosinophile avec polyangéite ou du syndrome hyperéosinophilique, dites-le à votre médecin. **N'arrêtez pas brusquement de prendre** vos corticostéroïdes ou vos autres médicaments après avoir commencé votre traitement par Nucala. Il faut mettre fin graduellement à la prise des corticostéroïdes, sous la supervision d'un médecin.
- Le traitement du syndrome hyperéosinophilique varie en fonction du type de maladie. Par conséquent, parlez à votre médecin des tests génétiques qui pourraient optimiser le choix du traitement.

Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez une infection parasitaire existante ou vivez ou voyagez dans une région où les infections causées par des parasites sont fréquentes. Nucala peut affaiblir votre résistance à ce genre d'infections. On doit traiter les infections parasitaires avant d'entreprendre le traitement par Nucala;
- avez eu ou n'avez jamais eu la varicelle ou le zona, ou avez reçu ou n'avez jamais reçu un vaccin contre la varicelle ou le zona.

Grossesse et allaitement

- Avant de commencer à utiliser Nucala, **avisez votre médecin** si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin juge que cela est nécessaire.
- Si vous tombez enceinte durant le traitement par Nucala ou au cours des 4 mois qui suivent l'arrêt de votre traitement par Nucala, prévenez immédiatement votre médecin.
- On ne sait pas si les ingrédients qui entrent dans la composition de Nucala peuvent passer dans le lait maternel. **Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, vous devez en informer votre médecin** avant de recevoir un traitement par Nucala.

Autres mises en garde

Nucala ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans pour le traitement de l'asthme éosinophile sévère, ni chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour le traitement de la RSCaPN, de la GEPA ou du SHE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits alternatifs.

Comment utiliser Nucala?

Nucala est administré par injection sous la peau (sous-cutanée) par un professionnel de la santé qui est expérimenté dans la surveillance et le traitement des signes et des symptômes de réactions allergiques.

Dose habituelle

Asthme éosinophile sévère

- **Adultes et adolescents (de 12 ans ou plus) :** La dose recommandée de Nucala pour le traitement de l'asthme éosinophile sévère chez les adultes et les adolescents est de 100 mg; elle doit être administrée à raison de 1 injection sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.
- **Enfants (de 6 à 11 ans) :** La dose recommandée de Nucala pour le traitement de l'asthme éosinophile sévère chez les enfants est de 40 mg; elle doit être administrée à raison de 1 injection sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines. Cette dose de Nucala doit être préparée à partir de la poudre lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

La dose recommandée de Nucala pour le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux chez les adultes est de 100 mg; elle doit être administrée à raison de 1 injection sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.

Granulomatose éosinophile avec polyangéite

La dose recommandée de Nucala pour le traitement de la granulomatose éosinophile avec polyangéite chez les adultes est de 300 mg; elle doit être administrée à raison de 3 injections sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.

Syndrome hyperéosinophilique

La dose recommandée de Nucala pour le traitement du syndrome hyperéosinophilique chez les adultes est de 300 mg; elle doit être administrée à raison de 3 injections sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.

N'arrêtez pas de recevoir vos injections de Nucala à moins que votre médecin vous conseille de le faire. Si vous interrompez ou cessez le traitement par Nucala, vos symptômes pourraient s'aggraver ou survenir plus souvent. Si vos symptômes s'aggravent au cours de votre traitement par Nucala, dites-le immédiatement à votre médecin.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Nucala, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose de Nucala, communiquez avec votre professionnel de la santé, comme un médecin ou une infirmière, le plus rapidement possible pour fixer un autre rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Nucala?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Nucala. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Nucala peut causer des effets secondaires, mais ceux-ci ne touchent pas tous les patients. Les effets secondaires causés par Nucala sont habituellement légers ou modérés, mais il peut arriver qu'ils soient graves.

Réactions allergiques ou d'allure allergique

- Certaines personnes peuvent éprouver des réactions allergiques ou d'allure allergique qui peuvent être sévères (comme les réactions anaphylactiques). Ces réactions surviennent souvent au cours des minutes ou des heures qui suivent l'injection, mais parfois les symptômes peuvent se manifester plusieurs jours après. Vous pourriez présenter ce type de réaction même s'il ne s'agit pas de votre première injection de Nucala.

Les symptômes peuvent comprendre :

- respiration devenant très sifflante, toux, difficulté à respirer, serrement de la poitrine
- évanouissement, étourdissements, sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (causés par une chute de la tension artérielle)
- enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue, de la bouche et d'autres régions du corps (œdème de Quincke), éruption cutanée, urticaire, rougeur

Cessez de prendre Nucala et consultez un médecin immédiatement si vous pensez que vous avez (ou que votre enfant a) une réaction.

S'il est possible que vous ayez (ou que votre enfant ait) eu une réaction semblable auparavant (voir aussi **Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Nucala, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables**), dites-le à votre médecin avant qu'on vous (ou qu'on lui) administre Nucala.

Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Maux de tête
- Douleur articulaire
- Infection des sinus
- Toux, mal de gorge, écoulement nasal, congestion nasale (rhume, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures)
- Diarrhée
- Vomissements
- Mal de dos
- Éruption cutanée
- Douleur au cou
- Douleur à la bouche et/ou à la gorge
- Réaction au point d'injection (douleur, rougeur, enflure, démangeaisons et sensation de brûlure de la peau près de l'endroit où l'injection a été donnée)

- Grippe
- Difficultés respiratoires (respiration sifflante, toux, essoufflement)

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Nausées
- Constipation
- Saignement du nez (épistaxis)
- Infection de l'œil ou de l'oreille
- Infection de la peau (impétigo)
- Douleur
- Colère (agressivité)
- Étourdissements
- Rougeur de la gorge
- Éruption cutanée (dermatite atopique)
- Mal de gorge (pharyngite)
- Congestion, toux, inconfort, fièvre (infection des voies respiratoires inférieures)
- Nez bloqué ou qui coule, éternuements (congestion nasale, rhinite)
- Mal d'estomac ou douleur dans la partie haute de l'abdomen
- Plaques rouges sur la peau provoquant des démangeaisons (eczéma)
- Infection des voies urinaires (sang dans l'urine, mictions [action d'uriner] douloureuses et fréquentes, fièvre, douleur dans le bas du dos)
- Élévation de la température (fièvre)
- Douleur musculaire et/ou osseuse
- Sensation de tournoiement ou de perte d'équilibre, étourdissements (vertige)
- Manque d'énergie, faiblesse musculaire
- Sensation de picotements et/ou d'engourdissement (paresthésie)
- Vision trouble

Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes ci-dessus, ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce document, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique soudaine et sévère (par exemple, réaction anaphylactique) : <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée (urticaire) ou rougeur • enflure, parfois du visage ou de la bouche (œdème de Quincke) • respiration devenant très sifflante, toux ou difficulté à respirer 			✓

<ul style="list-style-type: none"> • sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience) 			
---	--	--	--

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption qui figure sur l'étiquette.
- La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conserver le médicament dans sa boîte d'origine afin de le protéger de la lumière.
- Conserver le médicament à une température de moins de 25 °C. Jeter le médicament s'il n'est pas utilisé dans les 8 heures qui suivent la reconstitution.
- Ne pas agiter ni congeler le médicament.

Pour en savoir plus sur Nucala :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.gsk.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 28 novembre 2023

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.

^{Pr}NUCALA [nu-ka-la]

Mépolizumab injectable

solution pour injection par voie sous-cutanée (100 mg/mL) (auto-injecteur prérempli ou seringue de sécurité préremplie)

solution pour injection par voie sous-cutanée (40 mg/0,4 mL) (seringue de sécurité préremplie)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Nucala** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Nucala**.

Pourquoi utilise-t-on Nucala?

Asthme éosinophile sévère

Nucala (mépolizumab injectable) est un médicament d'ordonnance utilisé en plus d'autres médicaments antiasthmatiques pour traiter les adultes et les adolescents (de 12 à 17 ans) atteints d'asthme éosinophile sévère dont l'asthme n'est pas maîtrisé par les médicaments antiasthmatiques qu'ils prennent, par exemple des médicaments en inhalation à doses élevées. L'asthme éosinophile sévère est une forme d'asthme sévère caractérisé par la présence d'éosinophiles (un type de globules blancs). Les éosinophiles sont associés à une inflammation des voies respiratoires pouvant aggraver l'asthme ou augmenter le nombre de crises d'asthme. Nucala aide à prévenir les crises d'asthme.

Nucala n'est pas utilisé pour soulager les symptômes d'asthme aigu, par exemple en cas de crise d'asthme soudaine.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN)

La RSCaPN est une maladie qui se caractérise par un excès d'éosinophiles (un type de globules blancs) dans le sang, le nez et les sinus. Cela peut entraîner des symptômes tels qu'une obstruction nasale, une perte d'odorat et la formation d'excroissances gélatineuses (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 ou à reporter une intervention chirurgicale nasale (polypectomie).

Granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA)

La GEPA est une maladie caractérisée par l'inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) causée par une quantité excessive d'éosinophiles (un type de globules blancs) dans le sang et les tissus. La GEPA touche le plus souvent les poumons et les sinus, mais elle affecte aussi fréquemment d'autres organes, notamment la peau, le cœur, les reins, les nerfs et les intestins. Les symptômes les plus

fréquents qui lui sont associés comprennent la fatigue extrême, la douleur musculaire et articulaire, la perte de poids, les symptômes naso-sinusaux et les difficultés à respirer.

Chez les adultes, Nucala, utilisé en plus d'un corticostéroïde, peut atténuer les symptômes de la GEPA et retarder l'exacerbation de ceux-ci. Nucala peut aussi aider à réduire la dose quotidienne de corticostéroïdes dont vous avez besoin pour maîtriser vos symptômes.

Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

Le SHE est une maladie caractérisée par un nombre élevé d'éosinophiles dans le sang. Les éosinophiles sont des cellules qui peuvent endommager des organes dans le corps, en particulier le cœur, les poumons, les nerfs et la peau. Les symptômes les plus fréquents d'une poussée de SHE comprennent des douleurs ou ballonnements abdominaux, un essoufflement, des frissons ou des sueurs, des douleurs musculaires ou articulaires et des symptômes naso-sinusaux.

Chez les adultes, Nucala réduit le nombre d'éosinophiles dans le sang et aide à atténuer les symptômes et à prévenir les poussées.

Comment Nucala agit-il?

Nucala renferme une substance active appelée mépolizumab, un anticorps monoclonal dont l'action consiste à bloquer une protéine particulière, appelée interleukine-5. En bloquant l'action de l'interleukine-5, Nucala limite la production d'un plus grand nombre d'éosinophiles dans la moelle osseuse et réduit le nombre d'éosinophiles présents dans le sang, les poumons et les tissus.

Quels sont les ingrédients de Nucala?

Ingrédient médicinal : La substance active est le mépolizumab.

Ingrédients non médicinaux : Les autres ingrédients sont l'acide citrique monohydraté, l'édétate disodique dihydraté, le phosphate de sodium dibasique heptahydraté, le polysorbate 80 et le saccharose.

Nucala se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour injection sous-cutanée dans un auto-injecteur prérempli ou une seringue préremplie. Chaque auto-injecteur contient 100 mg/mL de mépolizumab, et les seringues préremplies contiennent 100 mg/mL ou 40 mg/0,4 mL de mépolizumab.

N'utilisez pas Nucala dans les cas suivants :

- vous êtes **allergique** au mépolizumab ou à tout autre ingrédient contenu dans ce médicament. **Parlez à votre médecin** si vous pensez que cette situation s'applique à vous.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Nucala, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables.

- Les médicaments de type « anticorps monoclonaux » peuvent provoquer des réactions allergiques sévères lorsqu'ils sont injectés dans le corps (voir **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Nucala?**). Si vous avez déjà eu une réaction semblable, dites-le à votre médecin avant de recevoir Nucala.

- Nucala ne soulage pas les symptômes d'asthme aigu, par exemple en cas de crise d'asthme soudaine. Nucala ne doit donc pas être utilisé pour le traitement de tels symptômes.
- Informez votre médecin si vos symptômes d'asthme ne sont toujours pas maîtrisés ou s'ils s'aggravent pendant votre traitement par Nucala.
- Si vous prenez des corticostéroïdes ou d'autres médicaments pour le traitement de l'asthme, de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, de la granulomatose éosinophile avec polyangéite ou du syndrome hyperéosinophilique, dites-le à votre médecin. **N'arrêtez pas brusquement de prendre** vos corticostéroïdes ou vos autres médicaments après avoir commencé votre traitement par Nucala. Il faut mettre fin graduellement à la prise des corticostéroïdes, sous la supervision d'un médecin.
- Le traitement du syndrome hyperéosinophilique varie en fonction du type de maladie. Par conséquent, parlez à votre médecin des tests génétiques qui pourraient optimiser le choix du traitement.

Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez une infection parasitaire existante ou vivez ou voyagez dans une région où les infections causées par des parasites sont fréquentes. Nucala peut affaiblir votre résistance à ce genre d'infections. On doit traiter les infections parasitaires avant d'entreprendre le traitement par Nucala;
- avez eu ou n'avez jamais eu la varicelle ou le zona, ou avez reçu ou n'avez jamais reçu un vaccin contre la varicelle ou le zona.

Grossesse et allaitement

- Avant de commencer à utiliser Nucala, **avisez votre médecin** si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin juge que cela est nécessaire.
- Si vous tombez enceinte durant le traitement par Nucala ou au cours des 4 mois qui suivent l'arrêt de votre traitement par Nucala, prévenez immédiatement votre médecin.
- On ne sait pas si les ingrédients qui entrent dans la composition de Nucala peuvent passer dans le lait maternel. **Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, vous devez en informer votre médecin** avant de recevoir un traitement par Nucala.

Autres mises en garde

Nucala ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans pour le traitement de l'asthme éosinophile sévère, ni chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour le traitement de la RSCaPN, de la GEPA ou du SHE. L'auto-injecteur et la seringue préremplis ne doivent pas être utilisés chez les enfants.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits alternatifs.

Comment utiliser Nucala?

Auto-injecteur prérempli ou seringue de sécurité préremplie (100 mg/mL)

Nucala est une solution pour injection offerte dans un auto-injecteur prérempli unidose ou une seringue préremplie unidose; elle peut être administrée par un professionnel de la santé, un soignant ou vous-même. Votre professionnel de la santé décidera si vous ou votre soignant pouvez injecter vous-mêmes Nucala. Le cas échéant, il vous offrira une formation pour vous expliquer, à vous ou à votre soignant, la bonne façon d'effectuer les injections avant que vous utilisiez Nucala. Lisez les Directives d'utilisation qui accompagnent l'auto-injecteur prérempli ou la seringue préremplie (100 mg/mL) Nucala pour connaître la bonne façon d'administrer les injections.

- Nucala est administré par injection sous la peau (sous-cutanée).
- Vous pouvez injecter Nucala sous votre peau dans la région de l'estomac (abdomen) ou du haut de la jambe (cuisse). Votre soignant peut également vous injecter Nucala dans la partie supérieure du bras. Vous ne devez pas administrer une injection dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée.

Seringue de sécurité préremplie (40 mg/0,4 mL)

Nucala est une solution pour injection offerte dans une seringue préremplie unidose; elle doit être administrée par un professionnel de la santé ou un soignant. Votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez injecter Nucala à l'enfant dont vous prenez soin. Le cas échéant, il vous offrira une formation pour vous expliquer la bonne façon d'injecter Nucala. Lisez les Directives d'utilisation qui accompagnent la seringue préremplie (40 mg/0,4 mL) Nucala pour connaître la bonne façon d'administrer les injections à un enfant.

- Nucala est administré par injection sous la peau (sous-cutanée).
- Vous pouvez injecter Nucala sous la peau de l'enfant, dans la région de l'estomac (abdomen), dans le haut de la jambe (cuisse) ou dans la partie supérieure du bras. Vous ne devez pas administrer une injection dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée.

Dose habituelle

Asthme éosinophile sévère

- **Adultes et adolescents (de 12 ans ou plus)** : La dose recommandée de Nucala pour le traitement de l'asthme éosinophile sévère chez les adultes et les adolescents est de 100 mg; elle doit être administrée à raison de 1 injection sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.

- **Enfants (de 6 à 11 ans) :** Seules la poudre lyophilisée pour injection sous-cutanée et la seringue préremplie (40 mg/0,4 mL) peuvent être utilisées pour administrer la dose appropriée chez les enfants. L'auto-injecteur et la seringue préremplis (100 mg/mL) ne doivent pas être utilisés chez les enfants. La dose recommandée de Nucala pour le traitement de l'asthme éosinophile sévère chez les enfants est de 40 mg; elle doit être administrée à raison de 1 injection sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

La dose recommandée de Nucala pour le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux chez les adultes est de 100 mg; elle doit être administrée à raison de 1 injection sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.

Granulomatose éosinophile avec polyangéite

La dose recommandée de Nucala pour le traitement de la granulomatose éosinophile avec polyangéite chez les adultes est de 300 mg; elle doit être administrée à raison de 3 injections sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.

Syndrome hyperéosinophilique

La dose recommandée de Nucala pour le traitement du syndrome hyperéosinophilique chez les adultes est de 300 mg; elle doit être administrée à raison de 3 injections sous la peau (sous-cutanée) toutes les 4 semaines.

N'arrêtez pas d'utiliser Nucala à moins que votre médecin vous conseille de le faire. Si vous interrompez ou cessez le traitement par Nucala, vos symptômes pourraient s'aggraver ou survenir plus souvent. Si vos symptômes s'aggravent au cours de votre traitement par Nucala, dites-le immédiatement à votre médecin.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Nucala, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ou votre soignant oubliez d'administrer une injection de Nucala :

Vous devez injecter la prochaine dose de Nucala dès que vous réalisez votre oubli. Le calendrier d'administration habituel peut ensuite être repris. S'il est déjà temps d'administrer la dose suivante au moment où vous réalisez votre oubli, n'administrez que celle-ci comme prévu. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il convient de faire, consultez un professionnel de la santé, comme un médecin, un pharmacien ou une infirmière.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Nucala?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Nucala. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Nucala peut causer des effets secondaires, mais ceux-ci ne touchent pas tous les patients. Les effets secondaires causés par Nucala sont habituellement légers ou modérés, mais il peut arriver qu'ils soient graves.

Réactions allergiques ou d'allure allergique

- Certaines personnes peuvent éprouver des réactions allergiques ou d'allure allergique qui peuvent être sévères (comme les réactions anaphylactiques). Ces réactions surviennent souvent au cours des minutes ou des heures qui suivent l'injection, mais parfois les symptômes peuvent se manifester plusieurs jours après. Vous pourriez présenter ce type de réaction même s'il ne s'agit pas de votre première injection de Nucala.

Les symptômes peuvent comprendre :

- respiration devenant très sifflante, toux, difficulté à respirer, serrement de la poitrine
- évanouissement, étourdissements, sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (causés par une chute de la tension artérielle)
- enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue, de la bouche et d'autres régions du corps (œdème de Quincke), éruption cutanée, urticaire, rougeur

Cessez de prendre Nucala et consultez un médecin immédiatement si vous pensez que vous avez (ou que votre enfant a) une réaction.

S'il est possible que vous ayez (ou que votre enfant ait) eu une réaction semblable auparavant (voir aussi **Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Nucala, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables**), dites-le à votre médecin avant qu'on vous (ou qu'on lui) administre Nucala.

Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Maux de tête
- Douleur articulaire
- Infection des sinus
- Toux, mal de gorge, écoulement nasal, congestion nasale (infection des voies respiratoires supérieures)
- Diarrhée
- Vomissements
- Mal de dos
- Éruption cutanée
- Douleur au cou
- Douleur à la bouche et/ou à la gorge
- Réaction au point d'injection (douleur, rougeur, enflure, démangeaisons et sensation de brûlure de la peau près de l'endroit où l'injection a été donnée)

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Mal de gorge (pharyngite)
- Congestion, toux, inconfort, fièvre (infection des voies respiratoires inférieures)
- Nez bloqué (congestion nasale)
- Mal d'estomac ou douleur dans la partie haute de l'abdomen
- Plaques rouges sur la peau provoquant des démangeaisons (eczéma)
- Infection des voies urinaires (sang dans l'urine, mictions [action d'uriner] douloureuses et fréquentes, fièvre, douleur dans le bas du dos)
- Élévation de la température (fièvre)
- Douleur musculaire et/ou osseuse
- Sensation de tournoiement ou de perte d'équilibre, étourdissements (vertige)
- Manque d'énergie, faiblesse musculaire
- Sensation de picotements et/ou d'engourdissement (paresthésie)
- Vision trouble

Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes ci-dessus, ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce document, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique soudaine et sévère (par exemple, réaction anaphylactique) : <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée (urticaire) ou rougeur • enflure, parfois du visage ou de la bouche (œdème de Quincke) • respiration devenant très sifflante, toux ou difficulté à respirer • sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience) 			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption qui figure sur l'étiquette. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conserver le médicament dans sa boîte d'origine afin de le protéger de la lumière.
- Conserver le médicament au réfrigérateur (à une température entre 2 et 8 °C).
- Au besoin, le médicament peut être retiré du réfrigérateur et conservé dans sa boîte non ouverte jusqu'à 7 jours, à une température inférieure à 30 °C. **Jeter la boîte non ouverte si elle est restée plus de 7 jours hors du réfrigérateur.**
- L'auto-injecteur prérempli ou la seringue préremplie doivent être administrés dans les 8 heures suivant l'ouverture de la boîte. Jeter la seringue ou l'auto-injecteur s'ils n'ont pas été utilisés dans les 8 heures.
- Ne pas agiter ni congeler le médicament.

Pour en savoir plus sur Nucala :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.gsk.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 28 novembre 2023

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

NUCALA (mépolizumab injectable)
DIRECTIVES D'UTILISATION – AUTO-INJECTEUR PRÉEMPLI

Administrez une fois toutes les quatre semaines.

Ces DIRECTIVES D'UTILISATION doivent être lues avec les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS contenus dans la boîte de Nucala. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions concernant Nucala.

Respectez ces directives concernant l'utilisation de l'auto-injecteur prérempli. Le non-respect de ces directives pourrait nuire au fonctionnement de l'auto-injecteur prérempli. Vous devriez également recevoir une formation sur l'utilisation de l'auto-injecteur prérempli. Les injections réalisées à l'aide de l'auto-injecteur prérempli Nucala doivent être effectuées **sous la peau uniquement** (administration sous-cutanée).

Comment conserver Nucala

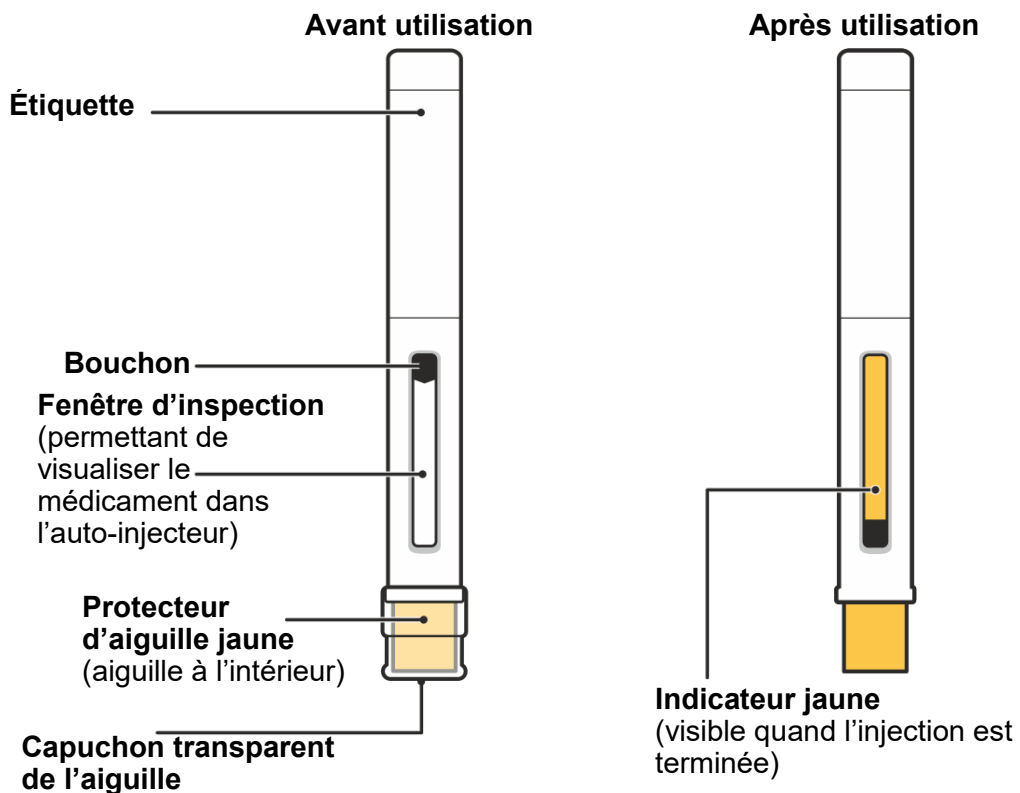
- Garder au réfrigérateur avant l'utilisation.
- Ne pas congeler.
- Conserver dans sa boîte afin de le protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Au besoin, l'auto-injecteur prérempli peut être conservé dans sa boîte d'origine à une température inférieure à 30 °C pendant un maximum de 7 jours. Jeter l'auto-injecteur s'il n'a pas été utilisé dans les 7 jours.
- L'auto-injecteur doit être utilisé dans les 8 heures suivant l'ouverture de la boîte. Jeter l'auto-injecteur s'il n'a pas été utilisé dans les 8 heures.
- Ne pas conserver à une température de plus de 30 °C.

Avant d'utiliser Nucala

L'auto-injecteur prérempli doit être utilisé une seule fois, puis mis au rebut.

- **Ne pas** partager l'auto-injecteur prérempli Nucala avec personne.
- **Ne pas** agiter l'auto-injecteur.
- **Ne pas** utiliser l'auto-injecteur s'il est tombé sur une surface dure.
- **Ne pas** utiliser l'auto-injecteur s'il semble endommagé.
- **Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à injecter le médicament.

Figure A. Parties de l'auto-injecteur Nucala

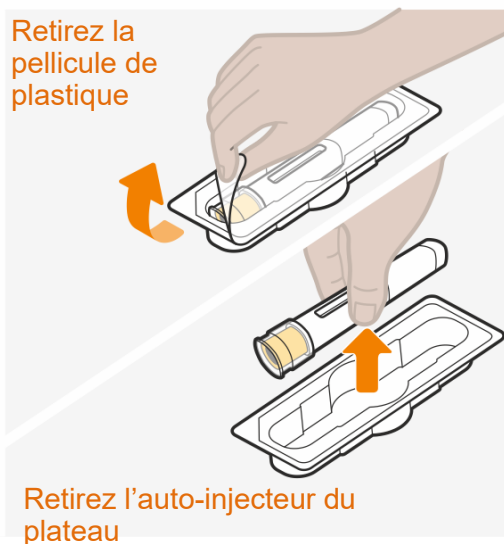
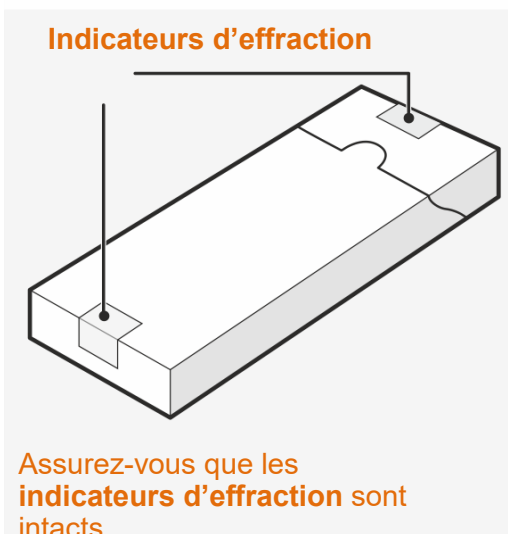


Rassemblez le matériel nécessaire à l'injection.

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

- auto-injecteur prérempli Nucala
- tampon d'alcool (non inclus)
- compresse de gaze ou boule d'ouate (non incluses)

1. Préparez l'auto-injecteur Nucala.

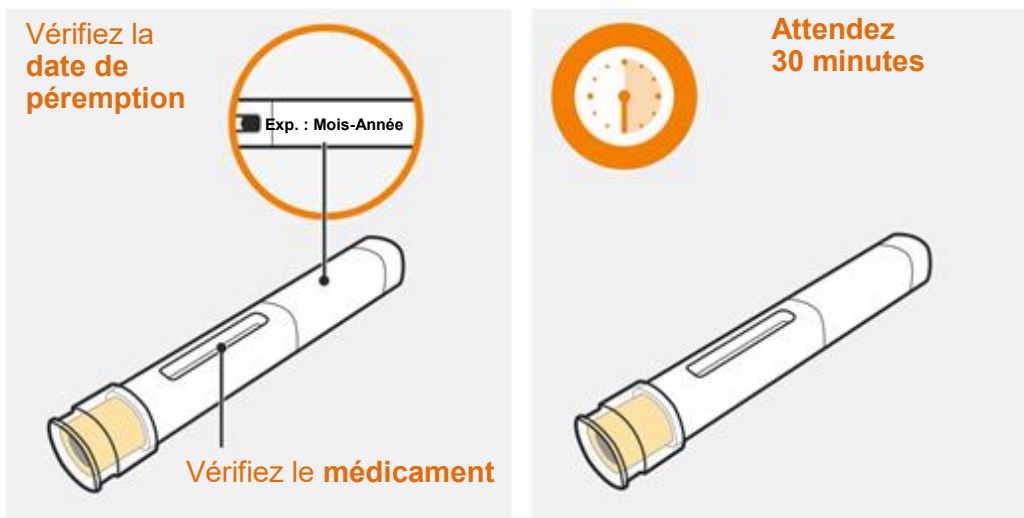


- Retirez la boîte du réfrigérateur. Vérifiez que les indicateurs d'effraction sont intacts.
- Retirez le plateau de la boîte.
- Retirez la pellicule de plastique du plateau.
- Retirez soigneusement l'auto-injecteur du plateau en le tenant par sa partie centrale.
- Placez l'auto-injecteur sur une surface propre et plane, à la température ambiante, à l'abri de la lumière directe du soleil et hors de la portée des enfants.

N'utilisez pas l'auto-injecteur si les indicateurs d'effraction sur la boîte sont brisés.

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

2. Inspectez la solution et attendez 30 minutes avant de l'utiliser.



- Vérifiez par la fenêtre d'inspection que la solution est limpide (exempte de particules et d'opacité), et qu'elle est incolore ou légèrement teintée jaune ou brun.
- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air.
- Attendez 30 minutes (mais pas plus de 8 heures) avant de l'utiliser.

N'utilisez pas l'auto-injecteur si la date de péremption est passée.

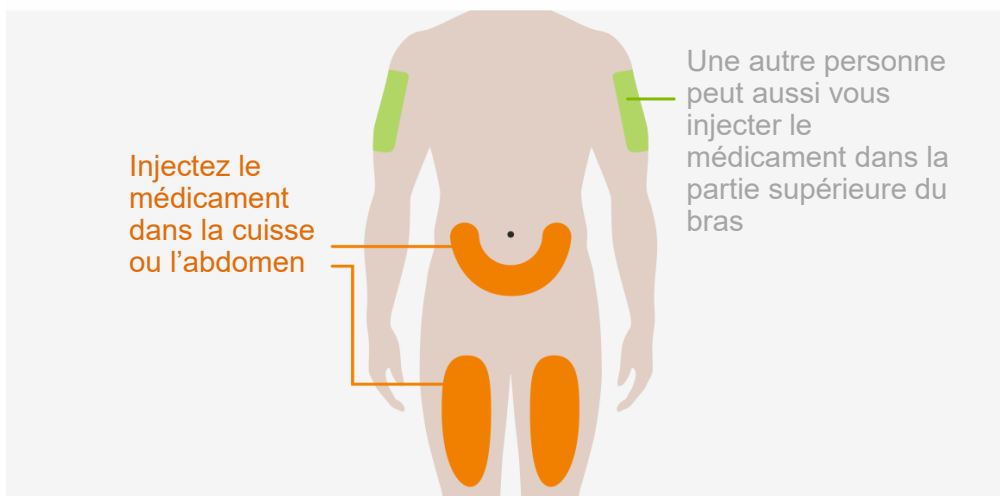
Ne réchauffez pas l'auto-injecteur au micro-ondes, avec de l'eau chaude ou à la lumière directe du soleil.

N'injectez pas la solution si elle semble trouble, si sa couleur a changé ou si elle contient des particules.

N'utilisez pas l'auto-injecteur si plus de 8 heures se sont écoulées depuis son retrait de la boîte.

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

3. Choisissez un point d'injection.

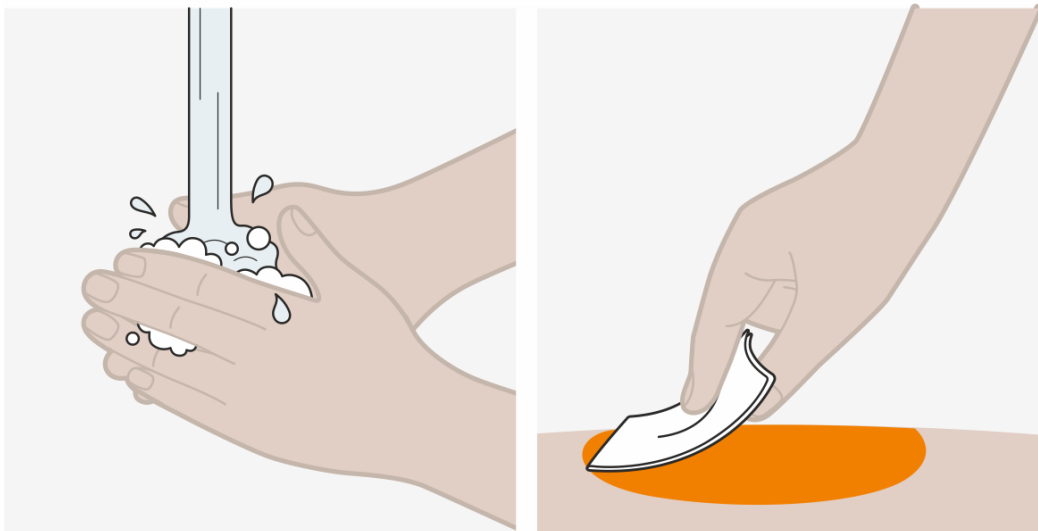


- Vous pouvez injecter Nucala dans l'une de vos cuisses ou votre abdomen.
- Si quelqu'un d'autre vous administre le médicament, il peut l'injecter dans la partie supérieure de l'un de vos bras.
- Si plus d'une injection est nécessaire pour atteindre la dose qui vous a été prescrite, espacez chaque point d'injection d'au moins 5 cm (2 pouces).

N'injectez pas le médicament dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée.

N'injectez pas le médicament à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril.

4. Nettoyez le point d'injection.



- Lavez vos mains avec de l'eau et du savon.
- Nettoyez le point d'injection en essuyant la peau avec un tampon d'alcool et laissez sécher à l'air.

Ne touchez plus le point d'injection avant d'avoir terminé l'injection.

5. Retirez le capuchon transparent de l'aiguille.

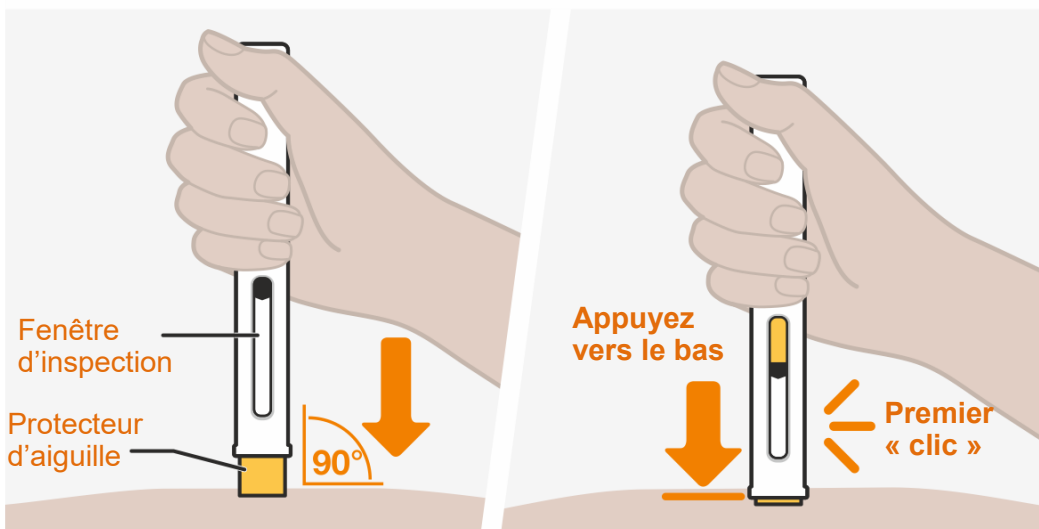


- Retirez le capuchon transparent de l'aiguille de l'auto-injecteur en tirant fermement en ligne droite.
- Ne vous en faites pas si vous voyez une goutte de solution à la pointe de l'aiguille; c'est normal.
- Injectez le médicament tout de suite après avoir retiré le capuchon de l'aiguille, toujours dans un délai d'au plus 5 minutes.

Ne touchez pas le protecteur d'aiguille jaune avec vos doigts. Vous pourriez ainsi activer l'auto-injecteur trop rapidement et vous blesser avec l'aiguille.

Après le retrait du capuchon, ne le remettez pas en place sur l'auto-injecteur, puisque vous pourriez ainsi déclencher accidentellement l'injection.

6. Commencez l'injection.



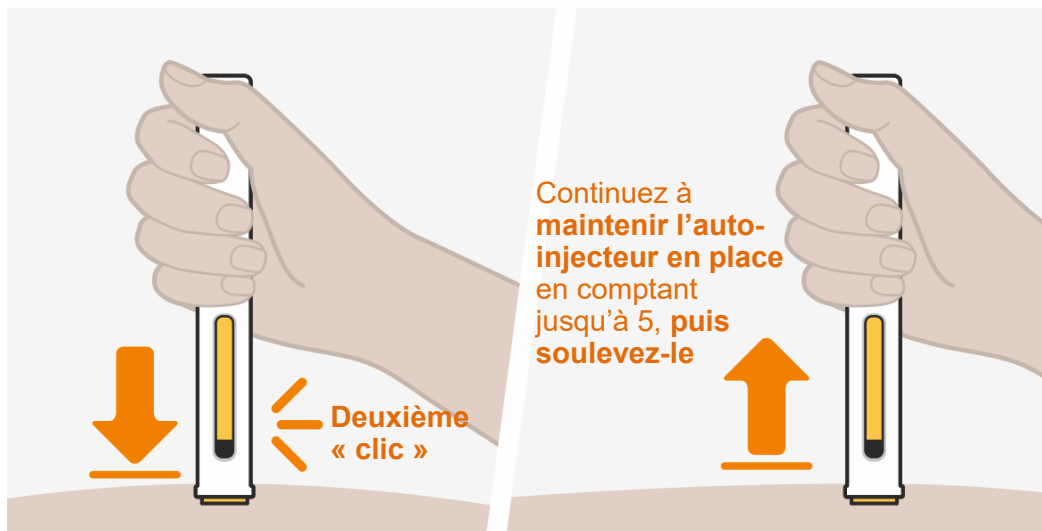
- Tenez l'auto-injecteur de façon à pouvoir voir la fenêtre d'inspection, le protecteur d'aiguille jaune pointant vers le bas.

- Placez l'auto-injecteur directement sur le point d'injection, en maintenant le protecteur d'aiguille jaune à plat contre la surface de votre peau, tel qu'illustré.
- Pour commencer l'injection, poussez fermement l'auto-injecteur vers le bas et maintenez-le ainsi contre votre peau. Le protecteur d'aiguille jaune glissera vers le haut à l'intérieur de l'auto-injecteur.
- Vous devriez entendre un premier « clic », indiquant le début de l'injection.
- L'indicateur jaune descendra dans la fenêtre d'inspection au fur et à mesure que la solution est injectée.

Ne soulevez pas l'auto-injecteur de votre peau à cette étape, car l'administration de la dose pourrait ne pas être terminée. L'injection peut nécessiter jusqu'à 15 secondes pour être complète.

N'utilisez pas l'auto-injecteur si le protecteur d'aiguille jaune ne se rétracte pas tel qu'illustré. Jetez-le (voir l'étape **Mise au rebut de l'auto-injecteur usagé**), et recommencez avec un nouvel auto-injecteur.

7. Maintenez l'auto-injecteur en place pour terminer l'injection.



- Maintenez l'auto-injecteur contre votre peau jusqu'à ce que vous entendiez le deuxième « clic », et que le bouchon et l'indicateur jaune aient cessé de se déplacer et remplissent la fenêtre d'inspection.
- Continuez à maintenir l'auto-injecteur en place en comptant jusqu'à 5, puis soulevez l'auto-injecteur.
- Si vous n'entendez pas le deuxième « clic » :
 - Vérifiez que l'indicateur jaune remplit la fenêtre d'inspection.
 - En cas de doute, maintenez l'auto-injecteur en place pendant 15 secondes additionnelles, afin de vous assurer que l'injection est terminée.

Ne soulevez pas l'auto-injecteur avant d'être certain que l'injection est terminée.

- Vous pourriez remarquer une petite goutte de sang au point d'injection; c'est normal. Appliquez une compresse de gaze ou une boule d'ouate pendant quelques secondes sur le point d'injection au besoin.

Ne frottez pas le point d'injection.

8. Mise au rebut de l'auto-injecteur usagé

- Jetez l'auto-injecteur usagé et le capuchon de l'aiguille conformément aux règlements en vigueur dans votre région. Demandez des conseils au médecin, à l'infirmière ou au pharmacien au besoin.
- Gardez les auto-injecteurs usagés et les capuchons d'aiguille hors de la portée des enfants.

NUCALA (mépouzumab injectable)
DIRECTIVES D'UTILISATION – SERINGUE DE SÉCURITÉ PRÉREMPLIE (100 mg/mL)

Administrez une fois toutes les quatre semaines.

Ces DIRECTIVES D'UTILISATION doivent être lues avec les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS contenus dans la boîte de Nucala. Communiquez avec le professionnel de la santé si vous avez des questions concernant Nucala.

Respectez ces directives concernant l'utilisation de la seringue préremplie. Le non-respect de ces directives pourrait nuire au fonctionnement de la seringue préremplie. Vous devriez également recevoir une formation sur l'utilisation de la seringue préremplie. Les injections réalisées à l'aide de la seringue préremplie Nucala doivent être effectuées **sous la peau uniquement** (administration sous-cutanée).

Comment conserver Nucala

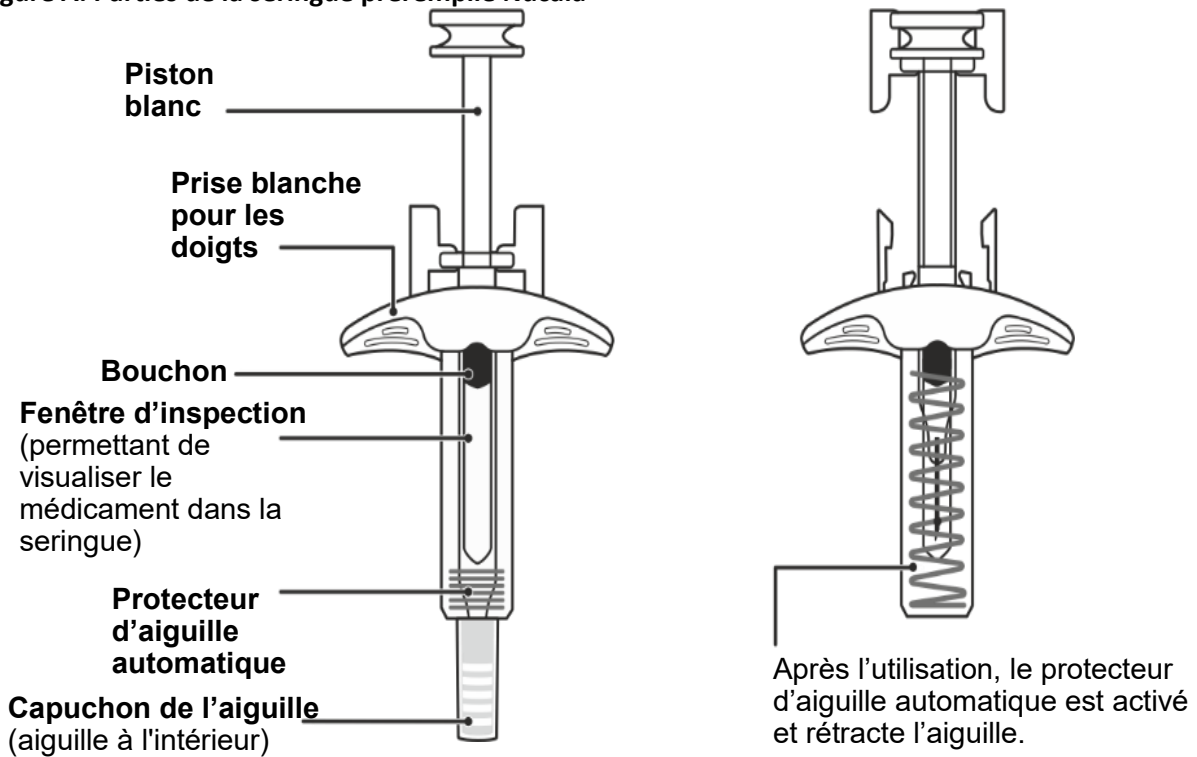
- Garder au réfrigérateur avant l'utilisation.
- Ne pas congeler.
- Conserver dans sa boîte afin de le protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Au besoin, la seringue de sécurité préremplie peut être conservée dans sa boîte d'origine à une température inférieure à 30 °C pendant un maximum de 7 jours. Jeter la seringue si elle n'a pas été utilisée dans les 7 jours.
- La seringue préremplie doit être utilisée dans les 8 heures suivant l'ouverture de la boîte. Jeter la seringue si elle n'a pas été utilisée dans les 8 heures.
- Ne pas conserver à une température de plus de 30 °C.

Avant d'utiliser Nucala

La seringue de sécurité préremplie doit être utilisée une seule fois, puis mise au rebut.

- **Ne pas** partager la seringue de sécurité préremplie Nucala avec personne.
- **Ne pas** agiter la seringue.
- **Ne pas** utiliser la seringue si elle est tombée sur une surface dure.
- **Ne pas** utiliser la seringue si elle semble endommagée.
- **Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à injecter le médicament.

Figure A. Parties de la seringue préremplie Nucala

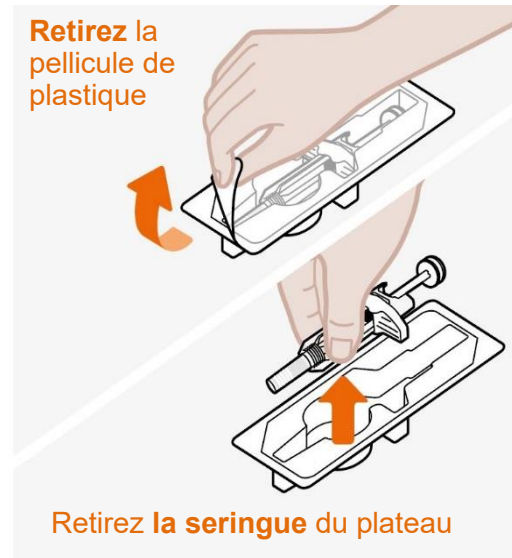
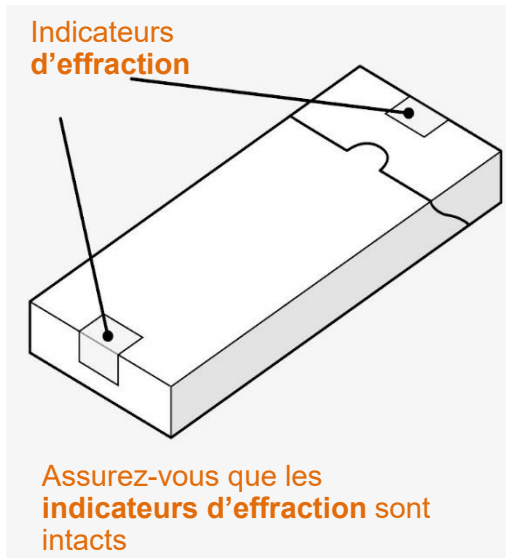


Rassemblez le matériel nécessaire à l'injection.

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

- seringue préremplie Nucala
- tampon d'alcool (non inclus)
- compresse de gaze ou boule d'ouate (non incluses)

1. Préparez la seringue préremplie Nucala.

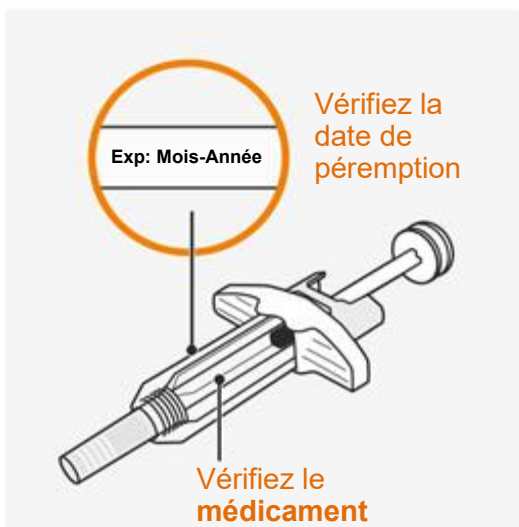


- Retirez la boîte du réfrigérateur. Vérifiez que les indicateurs d'effraction sont intacts.
- Retirez le plateau de la boîte.
- Retirez la pellicule de plastique du plateau.
- Retirez soigneusement la seringue du plateau en la tenant par sa partie centrale.
- Placez la seringue sur une surface propre et plane, à la température ambiante, à l'abri de la lumière directe du soleil et hors de la portée des enfants.

N'utilisez pas la seringue si les indicateurs d'effraction sur la boîte sont brisés.

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

2. Inspectez la solution et attendez 30 minutes avant de l'utiliser.



- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue.
- Vérifiez par la fenêtre d'inspection que la solution est limpide (exempte de particules et d'opacité), et qu'elle est incolore ou légèrement teintée jaune ou brun.
- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air.
- Attendez 30 minutes (mais pas plus de 8 heures) avant de l'utiliser.

N'utilisez pas la seringue si la date de péremption est passée.

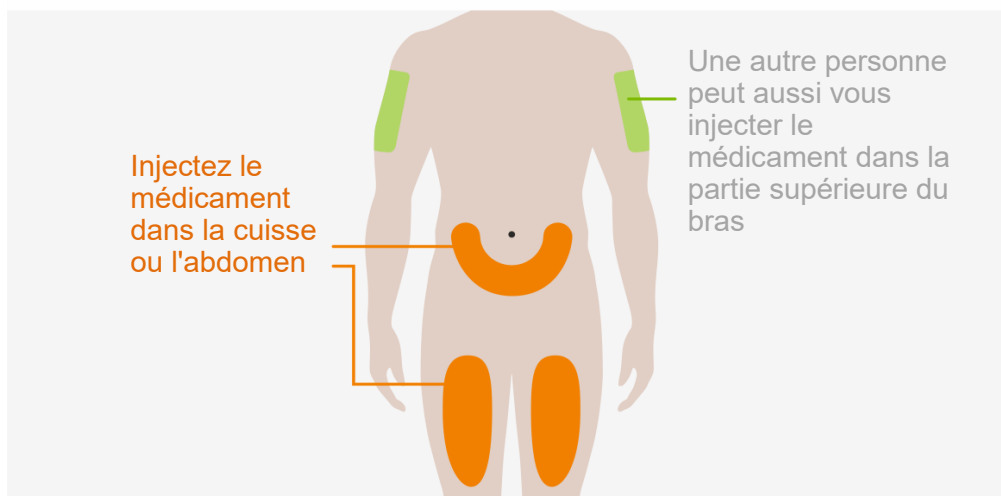
Ne réchauffez pas la seringue au micro-ondes, avec de l'eau chaude ou à la lumière directe du soleil.

N'injectez pas la solution si elle semble trouble, si sa couleur a changé ou si elle contient des particules.

N'utilisez pas la seringue si plus de 8 heures se sont écoulées depuis son retrait de la boîte.

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

3. Choisissez un point d'injection.

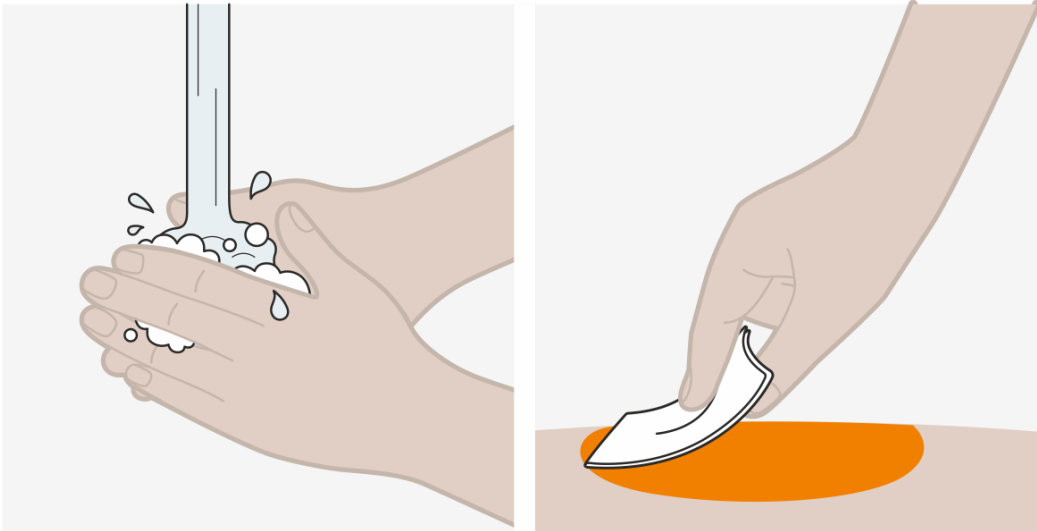


- Vous pouvez injecter Nucala dans l'une de vos cuisses ou votre abdomen.
- Si quelqu'un d'autre vous administre le médicament, il peut l'injecter dans la partie supérieure de l'un de vos bras.
- Si plus d'une injection est nécessaire pour atteindre la dose qui vous a été prescrite, espacez chaque point d'injection d'au moins 5 cm (2 pouces).

N'injectez pas le médicament dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée.

N'injectez pas le médicament à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril.

4. Nettoyez le point d'injection.



- Lavez vos mains avec de l'eau et du savon.
- Nettoyez le point d'injection en essuyant la peau avec un tampon d'alcool et laissez sécher à l'air.

Ne touchez plus le point d'injection avant d'avoir terminé l'injection.

5. Retirez le capuchon de l'aiguille.



- Retirez le capuchon de l'aiguille de la seringue en tirant fermement en ligne droite, en éloignant votre main de l'extrémité de l'aiguille (tel qu'illustré).
- Vous pourriez avoir à tirer assez fort sur le capuchon pour le retirer.

Ne vous en faites pas si vous voyez une goutte de solution à la pointe de l'aiguille; c'est normal. Injectez le médicament tout de suite après avoir retiré le capuchon de l'aiguille, toujours dans un délai d'au plus 5 minutes.

Ne laissez l'aiguille toucher aucune surface.

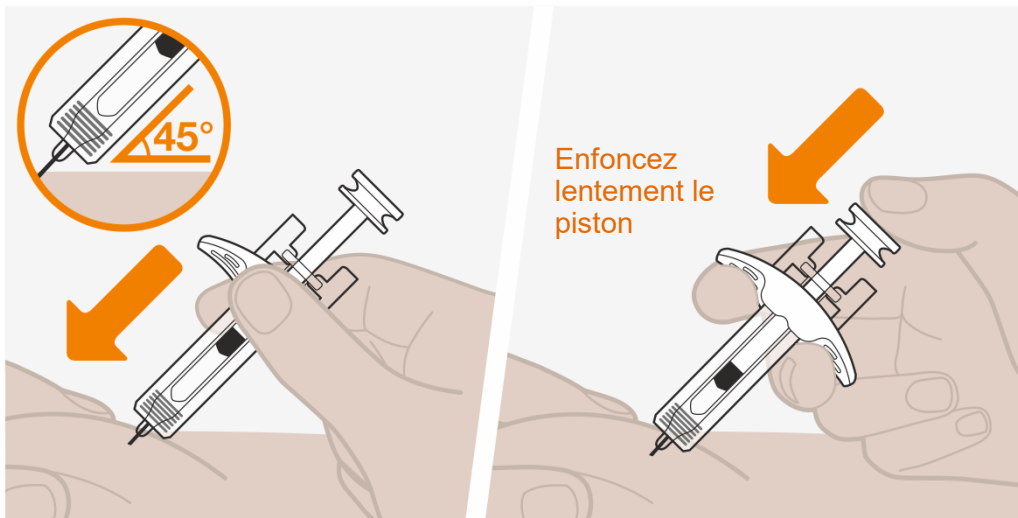
Ne touchez pas l'aiguille.

Ne touchez pas le piston à cette étape, puisque vous pourriez éjecter accidentellement une partie de la solution et ne pas recevoir votre dose complète.

N'évacuez pas les bulles d'air de la seringue.

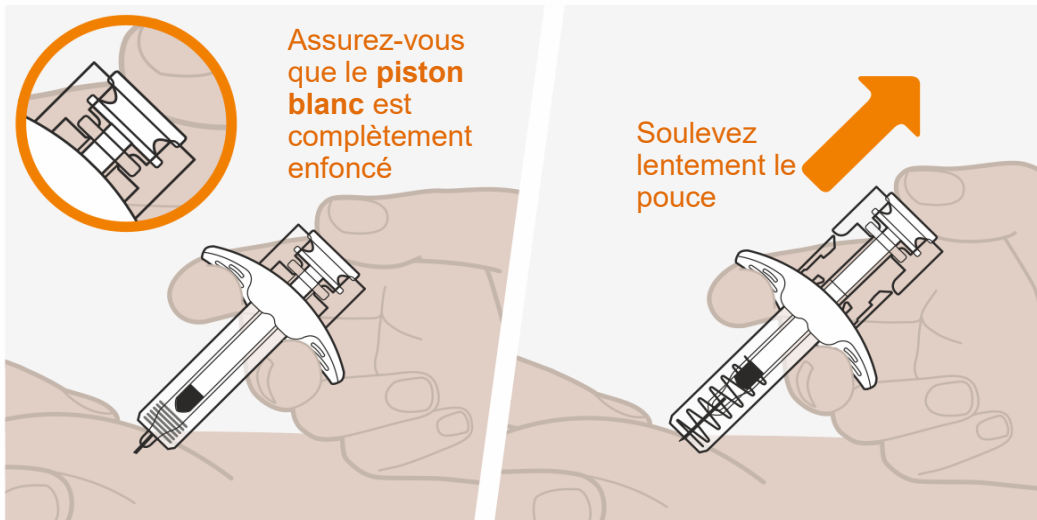
Après le retrait du capuchon, **ne le remettez pas** en place sur la seringue, car vous pourriez vous blesser avec l'aiguille.

6. Commencez l'injection.



- Utilisez votre main libre pour pincer la peau autour du point d'injection. Maintenez la peau pincée tout au long de l'injection.
- Insérez toute l'aiguille dans la peau ainsi soulevée, à un angle de 45 degrés, tel qu'illustré.
- Placez le pouce sur le piston et l'index et le majeur de chaque côté de la prise blanche pour les doigts, tel qu'illustré.
- Enfoncez lentement le piston pour injecter la dose complète.

7. Terminez l'injection.



- Assurez-vous que le piston est complètement enfoncé, jusqu'à ce que le bouchon atteigne le fond de la seringue et que toute la solution soit injectée.
- Soulevez lentement le pouce. Le piston pourra ainsi ressortir et permettre à l'aiguille de se rétracter dans le corps de la seringue.
- Une fois l'injection terminée, relâchez la peau.
 - Vous pourriez remarquer une petite goutte de sang au point d'injection; c'est normal. Appliquez une compresse de gaze ou une boule d'ouate pendant quelques secondes sur le point d'injection au besoin.

Ne remettez pas le capuchon de l'aiguille en place.

Ne frottez pas le point d'injection.

8. Mise au rebut de la seringue usagée

- Jetez la seringue usagée et le capuchon de l'aiguille conformément aux règlements en vigueur dans votre région. Demandez des conseils au médecin, à l'infirmière ou au pharmacien au besoin.
- Gardez les seringues usagées et les capuchons d'aiguille hors de la portée des enfants.

NUCALA (mépouzumab injectable)
DIRECTIVES D'UTILISATION – SERINGUE DE SÉCURITÉ PRÉREMPLIE (40 mg/0,4 mL)

Administrez une fois toutes les quatre semaines.

Ces DIRECTIVES D'UTILISATION doivent être lues avec les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS contenus dans la boîte de Nucala. Communiquez avec le professionnel de la santé si vous avez des questions concernant Nucala.

Respectez ces directives concernant l'utilisation de la seringue préremplie. Le non-respect de ces directives pourrait nuire au fonctionnement de la seringue préremplie. Vous devriez également recevoir une formation sur l'utilisation de la seringue préremplie. Les injections réalisées à l'aide de la seringue préremplie Nucala doivent être effectuées **sous la peau uniquement** (administration sous-cutanée).

Comment conserver Nucala

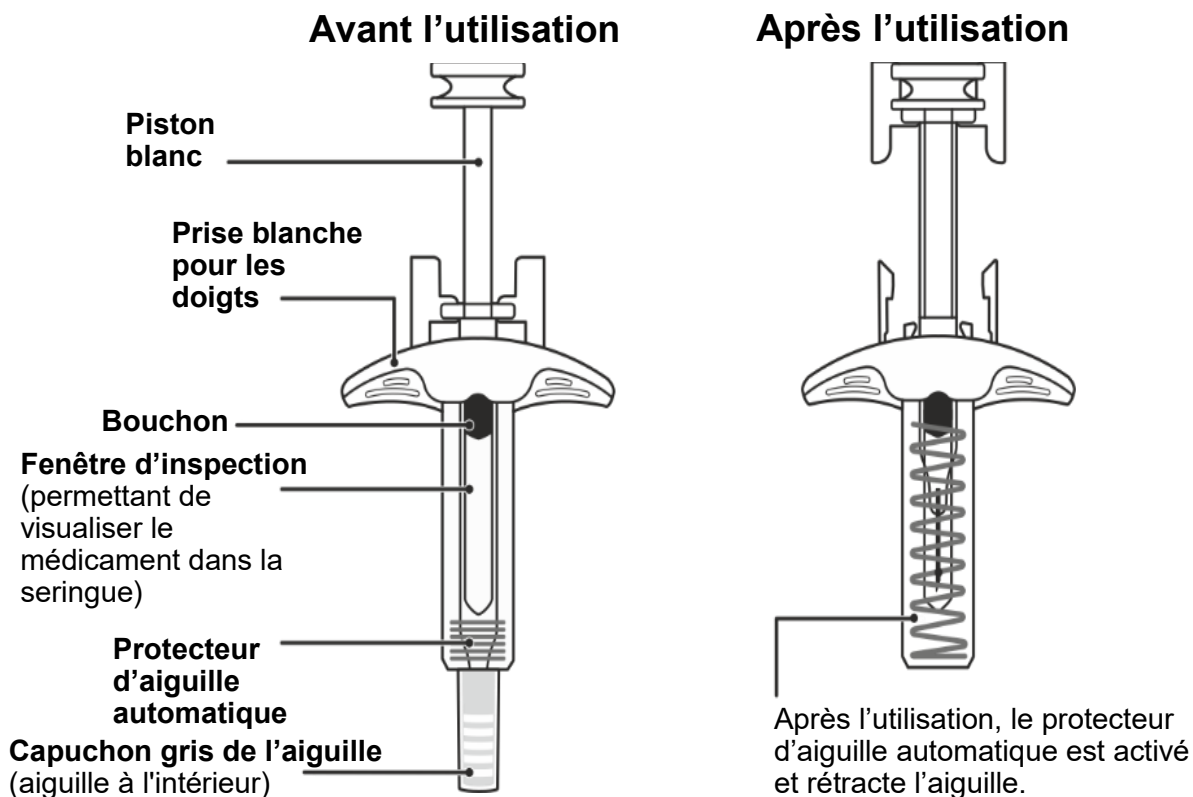
- Garder au réfrigérateur avant l'utilisation.
- Ne pas congeler.
- Conserver dans sa boîte afin de le protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Au besoin, la seringue préremplie peut être conservée dans sa boîte d'origine à une température inférieure à 30 °C pendant un maximum de 7 jours. Jeter la seringue si elle n'a pas été utilisée dans les 7 jours.
- La seringue préremplie doit être utilisée dans les 8 heures suivant l'ouverture de la boîte. Jeter la seringue si elle n'a pas été utilisée dans les 8 heures.
- Ne pas conserver à une température de plus de 30 °C.

Avant d'utiliser Nucala

La seringue préremplie doit être utilisée une seule fois, puis mise au rebut.

- **Ne pas** partager la seringue préremplie Nucala avec personne.
- **Ne pas** agiter la seringue.
- **Ne pas** utiliser la seringue si elle est tombée sur une surface dure.
- **Ne pas** utiliser la seringue si elle semble endommagée.
- **Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à injecter le médicament.

Figure A. Parties de la seringue préremplie Nucala

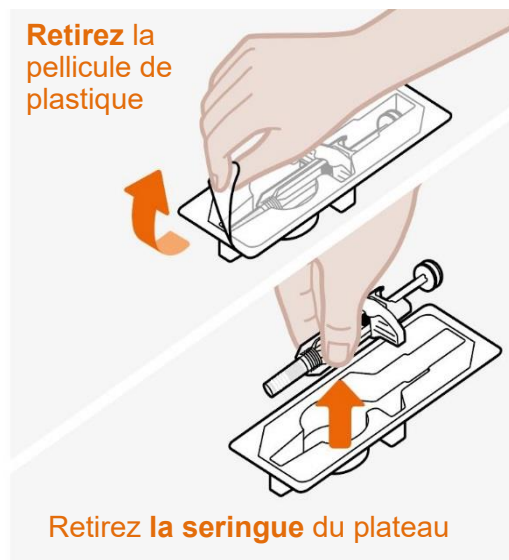
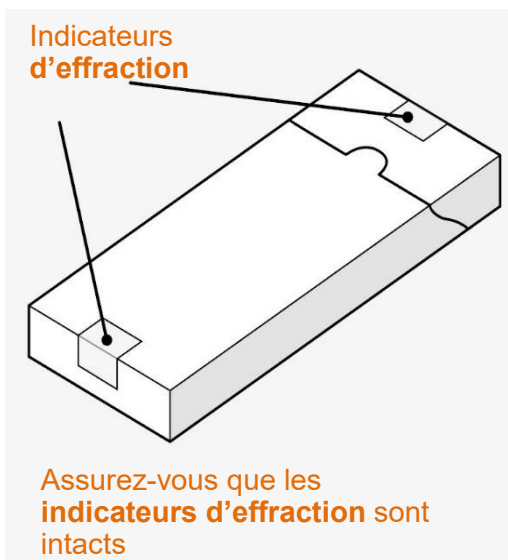


Rassemblez le matériel nécessaire à l'injection.

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

- seringue préremplie Nucala
- tampon d'alcool (non inclus)
- compresse de gaze ou boule d'ouate (non incluses)

1. Préparez la seringue préremplie Nucala.

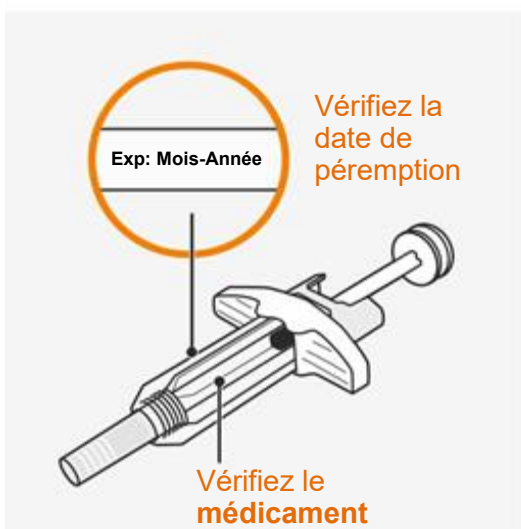


- Retirez la boîte du réfrigérateur. Vérifiez que les indicateurs d'effraction sont intacts.
- Retirez le plateau de la boîte.
- Retirez la pellicule de plastique du plateau.
- Retirez soigneusement la seringue du plateau en la tenant par sa partie centrale.
- Placez la seringue sur une surface propre et plane, à la température ambiante, à l'abri de la lumière directe du soleil et hors de la portée des enfants.

N'utilisez pas la seringue si les indicateurs d'effraction sur la boîte sont brisés.

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

2. Inspectez la solution et attendez 30 minutes avant de l'utiliser.



- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue.
- Vérifiez par la fenêtre d'inspection que la solution est limpide (exempte de particules et d'opacité), et qu'elle est incolore ou légèrement teintée jaune ou brun.
- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air.
- Attendez 30 minutes (mais pas plus de 8 heures) avant de l'utiliser.

N'utilisez pas la seringue si la date de péremption est passée.

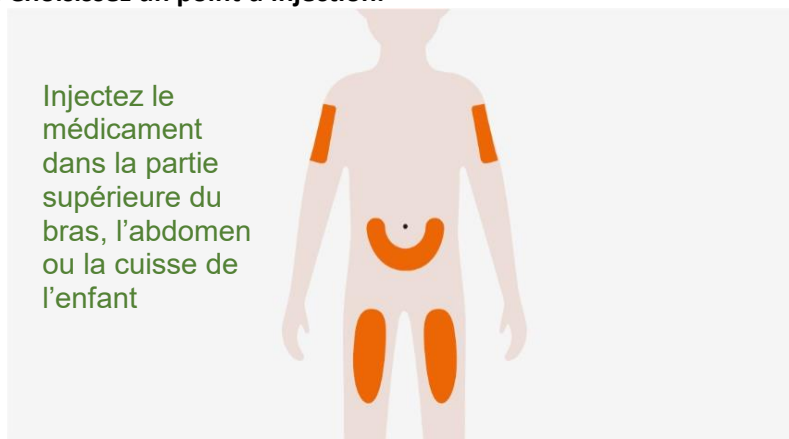
Ne réchauffez pas la seringue au micro-ondes, avec de l'eau chaude ou à la lumière directe du soleil.

N'injectez pas la solution si elle semble trouble, si sa couleur a changé ou si elle contient des particules.

N'utilisez pas la seringue si plus de 8 heures se sont écoulées depuis son retrait de la boîte.

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

3. Choisissez un point d'injection.

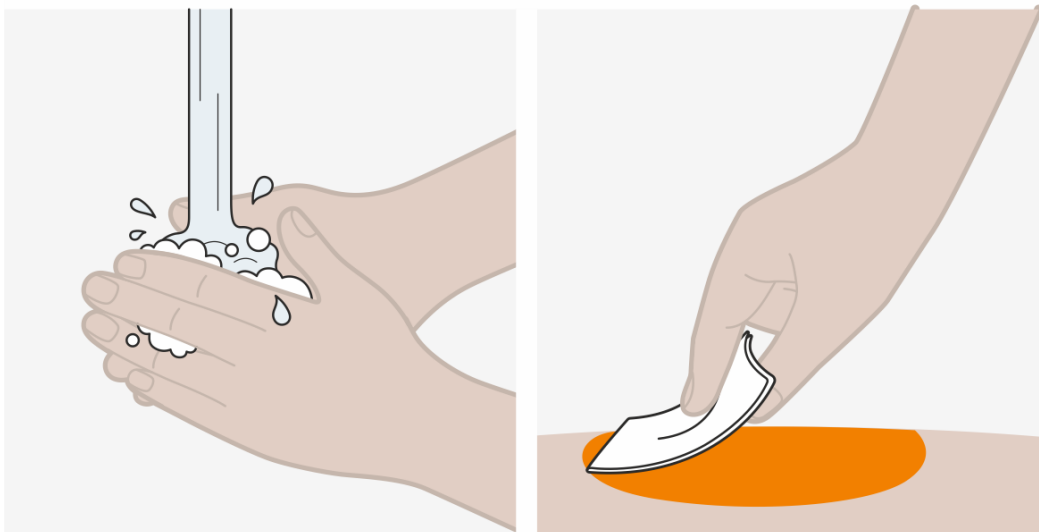


- Vous pouvez injecter Nucala dans la partie supérieure du bras, l'abdomen ou la cuisse de l'enfant.

N'injectez pas le médicament dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée.

N'injectez pas le médicament à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril.

4. Nettoyez le point d'injection.



- Lavez vos mains avec de l'eau et du savon.
- Nettoyez le point d'injection en essuyant la peau avec un tampon d'alcool et laissez sécher à l'air.

Ne touchez plus le point d'injection avant d'avoir terminé l'injection.

5. Retirez le capuchon de l'aiguille.



- Retirez le capuchon de l'aiguille de la seringue en tirant fermement en ligne droite, en éloignant votre main de l'extrémité de l'aiguille (tel qu'illustré).
- Vous pourriez avoir à tirer assez fort sur le capuchon pour le retirer.

Ne vous en faites pas si vous voyez une goutte de solution à la pointe de l'aiguille; c'est normal. Injectez le médicament tout de suite après avoir retiré le capuchon de l'aiguille, toujours dans un délai d'au plus 5 minutes.

Ne laissez l'aiguille toucher aucune surface.

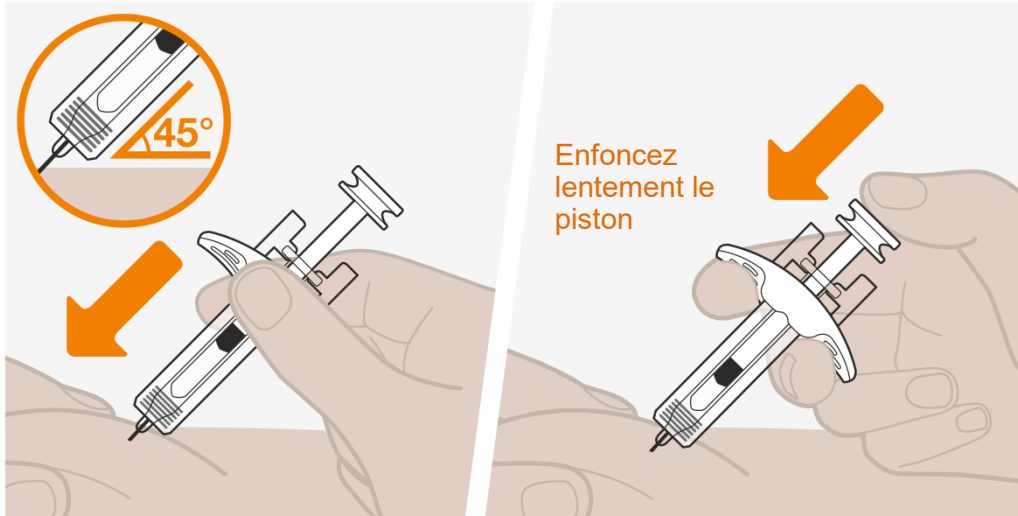
Ne touchez pas l'aiguille.

Ne touchez pas le piston à cette étape, puisque vous pourriez éjecter accidentellement une partie de la solution et ne pas administrer la dose complète.

N'évacuez pas les bulles d'air de la seringue.

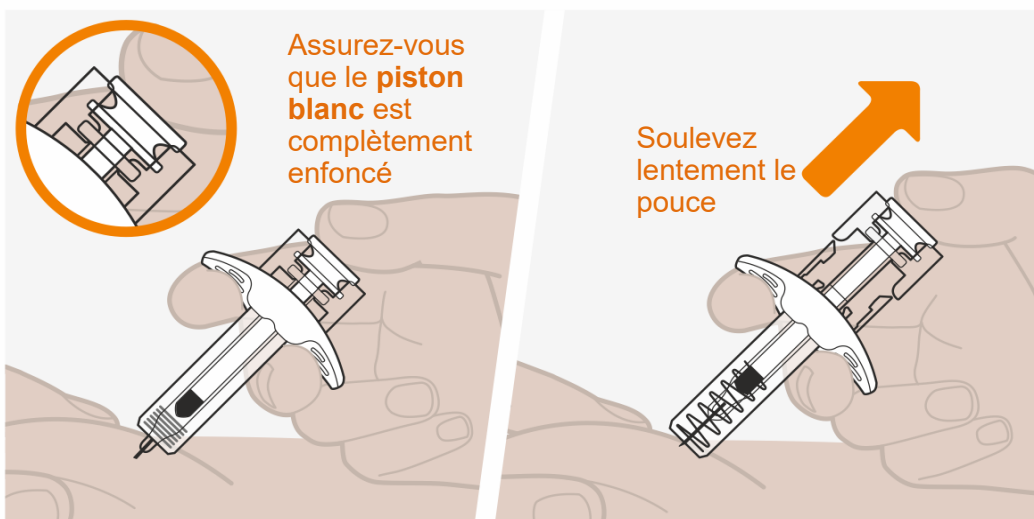
Après le retrait du capuchon, **ne le remettez pas** en place sur la seringue, car vous pourriez vous blesser avec l'aiguille.

6. Commencez l'injection.



- Utilisez votre main libre pour pincer la peau autour du point d'injection. Maintenez la peau pincée tout au long de l'injection.
- Insérez toute l'aiguille dans la peau ainsi soulevée, à un angle de 45 degrés, tel qu'illustré.
- Placez le pouce sur le piston et l'index et le majeur de chaque côté de la prise blanche pour les doigts, tel qu'illustré.
- Enfoncez lentement le piston pour injecter la dose complète.

7. Terminez l'injection.



- Assurez-vous que le piston est complètement enfoncé, jusqu'à ce que le bouchon atteigne le fond de la seringue et que toute la solution soit injectée.
- Soulevez lentement le pouce. Le piston pourra ainsi ressortir et permettre à l'aiguille de se rétracter dans le corps de la seringue.
- Une fois l'injection terminée, relâchez la peau.
 - Vous pourriez remarquer une petite goutte de sang au point d'injection; c'est normal. Appliquez une compresse de gaze ou une boule d'ouate pendant quelques secondes sur le point d'injection au besoin.

Ne remettez pas le capuchon de l'aiguille en place.

Ne frottez pas le point d'injection.

8. Mise au rebut de la seringue usagée

- Jetez la seringue usagée et le capuchon de l'aiguille conformément aux règlements en vigueur dans votre région. Demandez des conseils au médecin, à l'infirmière ou au pharmacien au besoin.
- Gardez les seringues usagées et les capuchons d'aiguille hors de la vue et de la portée des enfants.