

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dupilumab 300 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante en las células de Ovario de Hámster Chino (OHC).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución estéril transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, sin partículas visibles, con un pH de aproximadamente 5,9.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dermatitis atópica

Adultos y adolescentes

Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

Niños de 6 a 11 años

Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

Asma

Adultos y adolescentes

Dupixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por

eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), ver sección 5.1, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Niños de 6 a 11 años

Dupixent está indicado en niños de 6 a 11 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), ver sección 5.1, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

Dupixent está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado dupilumab (ver sección 4.1).

Posología

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Adolescentes (de 12 a 17 años)

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adolescentes de 12 a 17 años se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300 mg cada 4 semanas (C4S)*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

* La dosis se puede aumentar a 200 mg C2S en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

Dupilumab se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

Asma

Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de dupilumab para adultos y adolescentes (a partir de 12 años) es:

- Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.
- Para el resto de pacientes, una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg), seguida de 200 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 3.

Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con asma

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S)
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S)
60 kg o más	200 mg cada dos semanas (C2S)

Para pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma y dermatitis atópica comórbida grave, según la indicación aprobada, se debe seguir la dosis recomendada en la Tabla 2.

Los pacientes que reciben corticosteroides orales concomitantes pueden reducir su dosis de esteroides una vez que se produce una mejora clínica con dupilumab (ver sección 5.1). Las reducciones de esteroides se deben realizar gradualmente (ver sección 4.4).

Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar la necesidad de un tratamiento continuo al menos durante un año, según lo determine la evaluación del médico sobre el nivel de control del asma del paciente.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg seguida de 300 mg cada dos semanas.

Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para la RSCcPN. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 24 semanas.

Dosis olvidada

Si se ha olvidado una dosis, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible. A continuación, la dosificación se debe seguir según la pauta establecida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Peso corporal

No se recomienda un ajuste de dosis según el peso corporal en pacientes con asma a partir de 12 años o en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con dermatitis atópica menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con un peso corporal < 15 kg (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con asma grave menores de 6 años (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

RSCcPN normalmente no aparece en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con RSCcPN menores de 18 años (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía subcutánea

La pluma precargada de dupilumab no está diseñada para su uso en niños menores de 12 años. Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica y/o asma, la jeringa precargada de dupilumab es la presentación adecuada para su administración a esta población.

Dupilumab se administra por inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien le administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo.

Para la dosis inicial de 600 mg, administrar dos inyecciones consecutivas de 300 mg en diferentes lugares de inyección.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. No se debe inyectar dupilumab en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices.

Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar dupilumab o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores

reciben la formación adecuada sobre la preparación y administración de dupilumab antes de su uso de acuerdo con las Instrucciones de Uso (IDU) al final del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Exacerbaciones agudas de asma

No se debe usar dupilumab para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. No se debe usar dupilumab para tratar el broncoespasmo agudo o la crisis asmática.

Corticosteroides

No se deben interrumpir bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados tras iniciar el tratamiento con dupilumab. Las reducciones en la dosis de corticosteroide, si es apropiado, deben ser graduales y se deben realizar bajo la supervisión directa de un médico. La reducción de la dosis de corticosteroide se puede asociar con síntomas sistémicos de retirada y/o desenmascarar situaciones previamente suprimidas por la terapia corticosteroide sistémica.

Los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 se pueden suprimir con el uso de corticosteroides sistémicos. Esto se debe tener en cuenta para determinar el estado tipo 2 en pacientes que toman corticosteroides orales (ver sección 5.1).

Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica (inmediata o retardada), se debe suspender inmediatamente la administración de dupilumab e iniciar un tratamiento apropiado. Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero. Han ocurrido reacciones anafilácticas y de angioedema desde minutos después de la inyección de dupilumab hasta siete días después de la misma (ver sección 4.8).

Enfermedades eosinofílicas

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (GEPA) en pacientes adultos tratados con dupilumab que participaron en el programa de desarrollo del asma. Se han notificado casos de vasculitis compatible con GEPA con dupilumab y placebo en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. Los médicos deben estar atentos a la erupción vasculítica, el empeoramiento de los síntomas pulmonares, las complicaciones cardíacas y/o neuropatía que se presenten en sus pacientes con eosinofilia. Los pacientes que reciben tratamiento para el asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangiítis, enfermedades que a menudo se tratan con terapia con corticosteroides sistémicos. Estos acontecimientos generalmente, pero no siempre, se pueden asociar con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Infección helmíntica

Los pacientes con infecciones helmínticas conocidas se excluyeron de la participación en los estudios clínicos. Dupilumab puede influir en la respuesta inmune contra las infecciones helmínticas mediante la inhibición de la señalización de IL-4/IL-13. Antes de iniciar el tratamiento con dupilumab, se debe tratar a los pacientes con infecciones helmínticas previas. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con dupilumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento con dupilumab hasta que se resuelva la infección. Se notificaron casos de enterobiasis en niños de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo del asma pediátrico (ver sección 4.8).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

Se han notificado acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis con dupilumab, principalmente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes notificaron alteraciones visuales (p. ej. visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis (ver sección 4.8).

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen la aparición o el empeoramiento de nuevos síntomas oculares a su profesional sanitario. Los pacientes tratados con dupilumab que desarrollan conjuntivitis que no se resuelve tras el tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieren queratitis, se deben someter a un examen oftalmológico, según corresponda (ver sección 4.8).

Pacientes con dermatitis atópica o RSCcPN con asma comórbida

Los pacientes que reciben dupilumab para la dermatitis atópica de moderada a grave o RSCcPN grave y que también tienen asma comórbida no deben ajustar o interrumpir sus tratamientos de asma sin consultar con sus médicos. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con asma comórbida después de la interrupción de dupilumab.

Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con dupilumab, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna Tdap y la vacuna meningocócica de polisacárido (ver sección 4.5). Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con dupilumab.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 300 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las respuestas inmunes a la vacunación se evaluaron en un estudio en el que los pacientes con dermatitis atópica se trataron una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, los pacientes fueron vacunados con una vacuna Tdap (dependiente de células T), y una vacuna meningocócica de polisacárido (independiente de células T) y las respuestas inmunes se evaluaron 4 semanas más tarde. Las respuestas de anticuerpos tanto para la vacuna contra el tétanos como para la vacuna meningocócica de polisacárido fueron similares en los pacientes tratados con dupilumab y los tratados con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas muertas y dupilumab en el estudio.

Por lo tanto, los pacientes que reciben dupilumab pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o muertas. Para información sobre vacunas vivas ver sección 4.4.

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética (FC) de los sustratos del CYP. Los datos recogidos de este estudio no indicaron efectos clínicamente relevantes de dupilumab sobre la actividad del CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

No se espera un efecto del dupilumab en la FC de los medicamentos administrados conjuntamente. Según el análisis de la población, los medicamentos frecuentemente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Solamente se debe utilizar dupilumab durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dupilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dupilumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral y eosinofilia. Se han notificado casos raros de enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero, reacción anafiláctica y queratitis ulcerosa (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Dupilumab se estudió en 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. En los estudios controlados pivotaes participaron 4.206 pacientes que recibieron dupilumab y 2.326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado.

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y/o ámbito poscomercialización según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Lista de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Conjuntivitis* Herpes oral*
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Eosinofilia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes Raras	Angioedema# Reacción anafiláctica Enfermedad del suero Reacción tipo enfermedad del suero
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes Poco frecuentes Raras	Conjuntivitis alérgica* Queratitis** Blefaritis*† Prurito ocular*† Ojo seco*† Queratitis ulcerosa*†#
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Erupción facial#
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Artralgia#
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón)

* Los trastornos oculares y el herpes oral se produjeron predominantemente en los estudios de dermatitis atópica.

† Las frecuencias para prurito ocular, blefaritis y ojo seco fueron frecuentes y la queratitis ulcerosa fue poco frecuente en los estudios de dermatitis atópica.

A partir de informes de poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero después de la administración de dupilumab (ver sección 4.4).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

La conjuntivitis y queratitis se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab en comparación con placebo en los estudios de dermatitis atópica. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se fueron recuperando durante el período de tratamiento. En el estudio de dermatitis atópica OLE a largo plazo (AD-1225) a 3 años, las tasas respectivas de conjuntivitis y queratitis se mantuvieron similares a las del grupo de dupilumab en los estudios de dermatitis atópica controlados con placebo. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Entre los pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue mayor en dupilumab que en placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN (ver sección 4.4).

Eccema herpético

En los estudios con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica en adultos de 16 semanas de duración, se notificó eccema herpético en < 1 % de los pacientes en los grupos de dupilumab y en < 1 % de los pacientes en el grupo placebo. En el estudio de dupilumab + CET de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas de duración, se notificó eccema herpético en el 0,2 % de los pacientes en el grupo de dupilumab + CET y en el 1,9 % de los pacientes en el grupo placebo + CET. Estas tasas se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Eosinofilia

Los pacientes tratados con dupilumab tuvieron un mayor aumento inicial medio respecto al inicio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron hasta cerca de los niveles basales durante el tratamiento del estudio y regresaron al valor basal durante el estudio de seguridad de extensión abierto para el asma (TRAVERSE). Los niveles medios de eosinófilos en sangre disminuyeron por debajo del valor basal en la semana 20 y se mantuvieron hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/ μl) en < 2 % de los pacientes tratados con dupilumab y en < 0,5 % en los pacientes tratados con placebo (estudios SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 y SINUS-52) (ver sección 4.4).

Infecciones

En los estudios clínicos con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica en adultos de 16 semanas de duración, se notificaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab. En el estudio CHRONOS de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con dupilumab. Las tasas de infecciones graves se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,4 % de los pacientes tratados con placebo.

No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de RSCcPN. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y el 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Las respuestas de los anticuerpos-antifármaco (AAF) no afectaron por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab.

Aproximadamente el 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron dupilumab 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron AAF a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 2 % presentaron anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 200 mg C2S o 300 mg C4S durante 16 semanas y pacientes (de 6 a 11

años) con asma que recibieron dupilumab 100 mg C2S o 200 mg C2S durante 52 semanas. Se observaron respuestas AAF similares en pacientes adultos con dermatitis atópica tratados con dupilumab hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Aproximadamente el 16 % de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 300 mg o 200 mg C2S durante 16 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 3 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 5 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron dupilumab 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 4 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 4 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad o población, aproximadamente del 2 % al 4 % de los pacientes en los grupos placebo fueron positivos para anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuesta AAF persistente y aproximadamente el 1 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Menos del 1 % de los pacientes que recibieron dupilumab a las pautas posológicas autorizadas presentó títulos elevados de respuestas AAF que se asociaron con una exposición y eficacia reducidas. Además, un paciente presentó la enfermedad del suero, y otro una reacción tipo enfermedad del suero (< 0,1 %), que se asociaron a títulos elevados de AAF (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Dermatitis atópica

La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes seguido hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST de 52 semanas. El perfil de seguridad observado fue similar al de los adultos.

La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en 89 pacientes adolescentes que se incluyeron en un estudio de extensión abierto con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos hasta 96 semanas. El perfil de seguridad de dupilumab en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave (VOYAGE), se notificó la reacción adversa adicional de enterobiasis en el 1,8 % (5 pacientes) en los grupos de dupilumab y en ninguno en el grupo placebo. Todos los casos de enterobiasis fueron de leves a moderados y los pacientes se recuperaron con tratamiento antihelmíntico sin interrupción del tratamiento con dupilumab.

En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave, se notificó eosinofilia (eosinófilos en sangre $\geq 3\ 000$ células/ μ l o que el investigador consideró un acontecimiento adverso) en el 6,6 % de los grupos de dupilumab y el 0,7 % en el grupo de placebo. La mayoría de los casos de eosinofilia fueron de leves a moderados y no se asociaron con síntomas clínicos. Estos casos fueron transitorios, disminuyeron con el tiempo y no provocaron la interrupción del tratamiento con dupilumab.

Seguridad a largo plazo

Dermatitis atópica

El perfil de seguridad de dupilumab + CET (CHRONOS) en pacientes adultos con dermatitis atópica hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16. La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 6 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526 y AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab observado en niños y adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

En un estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés), multicéntrico de fase 3 (AD-1225), se evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de dupilumab en 2 677 adultos con DA de moderada a grave expuestos a dosis semanales de 300 mg (99,7 %), incluidos 347 que completaron al menos 148 semanas del estudio. El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta 3 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de dupilumab observado en estudios controlados.

Asma

El perfil de seguridad de dupilumab en el estudio de seguridad a largo plazo de 96 semanas (TRAVERSE) fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

RSCcPN

El perfil de seguridad de dupilumab en adultos con RSCcPN hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay tratamiento específico para la sobredosis con dupilumab. En caso de sobredosis, controlar al paciente por cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH05

Mecanismo de acción

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4R α / γ c), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores en la inflamación tipo 2 presente tanto en la dermatitis atópica como en el asma y en la rinosinusitis

crónica con poliposis nasal (RSCcPN). El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab disminuye muchos de los mediadores de la inflamación tipo 2.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos de dermatitis atópica, el tratamiento con dupilumab se asoció a descensos, respecto al nivel basal, de las concentraciones de biomarcadores de la inmunidad de tipo 2, tales como la quimiocina regulada y activada del timo (*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC/CCL17), la inmunoglobulina E (IgE) total en suero y la IgE específica de alérgenos en suero. Se observó una disminución de la lactato deshidrogenasa (LDH), un biomarcador asociado a la actividad y la gravedad de la DA, con el tratamiento con dupilumab en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

En pacientes adultos y adolescentes con asma, el tratamiento con dupilumab en relación con placebo disminuyó notablemente la FeNO y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, la IgE total, la IgE específica de alérgenos, la TARC y la periostina, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos. Estas disminuciones en los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 fueron comparables para las pautas posológicas de 200 mg C2S y 300 mg C2S. En pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma, el tratamiento con dupilumab en relación con placebo disminuyó notablemente la FeNO y las concentraciones circulantes de la IgE total, la IgE específica de alérgenos y la TARC, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos. Estos marcadores estuvieron cerca de la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, a excepción de la IgE que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron a lo largo del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad en dermatitis atópica

Adultos con dermatitis atópica

La eficacia y seguridad de dupilumab en monoterapia y en combinación con corticosteroides tópicos concomitantes se evaluó en tres estudios pivotaes, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) en 2.119 pacientes mayores de 18 años con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave definida por una puntuación ≥ 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador (*Investigator's Global Assessment*, IGA), una puntuación ≥ 16 en el Índice de gravedad y localización del eccema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 10 %. Los pacientes aptos incluidos en los tres estudios habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica.

En los tres estudios, los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de dupilumab 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg una vez cada dos semanas (C2S); 2) una dosis inicial de dupilumab 600 mg el día 1, seguida de 300 mg una vez a la semana (CS); o 3) placebo equivalente. Dupilumab se administró mediante inyección subcutánea (s.c.) en todos los estudios. A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas de la dermatitis atópica eran insoportables, los pacientes recibieron un tratamiento de rescate (que incluía inmunosupresores sistémicos o esteroides tópicos de mayor potencia). Se consideró que este grupo de pacientes no respondió al tratamiento.

SOLO 1 incluyó a 671 pacientes (224 en el grupo placebo, 224 en el grupo de dupilumab 300 mg C2S, y 223 en el grupo de dupilumab 300 mg CS) y tuvo un periodo de tratamiento de 16 semanas.

SOLO 2 incluyó a 708 pacientes (236 en el grupo placebo, 233 en el grupo de dupilumab 300 mg C2S, y 239 en el grupo de dupilumab 300 mg CS) y tuvo un periodo de tratamiento de 16 semanas.

CHRONOS incluyó a 740 pacientes (315 en el grupo placebo + corticosteroides tópicos (CET), 106 en el grupo de dupilumab 300 mg C2S + CET y 319 en el grupo de dupilumab 300 mg CS + CET) y tuvo un periodo de tratamiento de 52 semanas. Los pacientes recibieron dupilumab o placebo con CET concomitantes a partir del momento basal mediante una pauta posológica estandarizada. También se permitió que los pacientes usaran inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC).

Variables

En los tres estudios pivotaes, las variables coprimarias fueron la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una reducción de ≥ 2 puntos en la escala IGA del 0 al 4, y la proporción de pacientes con una mejora de al menos el 75 % en la EASI (EASI-75) desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron la proporción de pacientes con una mejora de al menos el 50 % y el 90 % en la EASI (EASI-50 y EASI-90, respectivamente), una disminución del picor, medida por la Escala de Valoración Numérica (*Numerical Rating Scale*, NRS) del prurito, y el porcentaje de cambio en la escala de puntuación de la dermatitis atópica (*SCORing Atopic Dermatitis*, SCORAD) desde el momento basal hasta la semana 16. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio desde el momento basal hasta la semana 16 en las puntuaciones de la Medición del eccema orientada al paciente (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM), el Índice de calidad de vida dermatológica (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) y la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS). En el estudio CHRONOS, la eficacia también se evaluó en la semana 52.

Características basales

En los estudios en monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), en todos los grupos de tratamiento, la edad media fue de 38,3 años y el peso medio fue de 76,9 kg; el 42,1 % eran mujeres, el 68,1 % eran de raza blanca, el 21,8 % eran asiáticos y el 6,8 % eran de raza negra. En estos estudios, el 51,6 % de los pacientes tenían una puntuación IGA basal de 3 (DA moderada), el 48,3 % presentaban una IGA basal de 4 (DA grave) y el 32,4 % de los pacientes habían recibido previamente inmunosupresores sistémicos. La puntuación media basal del EASI fue de 33,0; la puntuación media basal en la NRS del prurito fue de 7,4 cada semana; la puntuación media basal de la SCORAD fue de 67,8; la puntuación media basal de la POEM fue de 20,5; la puntuación media basal del DLQI fue de 15,0; y la puntuación media basal total de la HADS fue de 13,3.

En el estudio con CET concomitantes (CHRONOS), en todos los grupos de tratamiento, la edad media fue de 37,1 y el peso medio fue 74,5 kg; el 39,7 % eran mujeres, el 66,2 % eran de raza blanca, el 27,2 % eran asiáticos, y el 4,6 % eran de raza negra. En este estudio, el 53,1 % de los pacientes presentaron una puntuación IGA basal de 3, el 46,9 % presentaron una puntuación IGA basal de 4 y el 33,6 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos. La puntuación media basal del EASI fue de 32,5; la puntuación basal en la NRS del prurito fue de 7,3 cada semana; la puntuación media basal de la SCORAD fue de 66,4; la puntuación media basal de la POEM fue de 20,1; la puntuación media basal del DLQI fue de 14,5; y la puntuación media basal total de la HADS fue de 12,7.

Respuesta clínica

Estudios en monoterapia de 16 semanas de duración (SOLO 1 y SOLO 2)

En SOLO 1 y SOLO 2, desde el momento basal hasta la semana 16, una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab lograron una respuesta en la IGA de 0 o 1, un EASI-75, y/o una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito, en comparación con el grupo placebo (ver Tabla 5).

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab logró una rápida mejora en la NRS del prurito (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 2; $p < 0,01$) en comparación con el placebo; y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del prurito siguió aumentando durante el periodo de tratamiento. La

mejora en la NRS del prurito se produjo en conjunto con la mejora de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

La Figura 1 y la Figura 2 muestran, respectivamente, el cambio medio porcentual en el EASI respecto al momento basal y el cambio medio porcentual en la NRS respecto al momento basal, ambas hasta la semana 16.

Tabla 5: Resultados de la eficacia de dupilumab en monoterapia en la semana 16 (GAC)

	SOLO 1 (GAC) ^a			SOLO 2 (GAC) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS
<i>Pacientes aleatorizados</i>	224	224	223	236	233	239
IGA de 0 o 1 ^b , % de pacientes que responden al tratamiento ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % ^e (2,11)	-57,0 % ^e (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % ^e (2,02)	-53,5 % ^e (2,03)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
<i>Número de pacientes con puntuación basal de la NRS del prurito ≥ 4</i>	212	213	201	221	225	228

NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^{c,d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5 %	36,0 % ^e	39,0 % ^e
---	--------	---------------------	---------------------	-------	---------------------	---------------------

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

^aEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

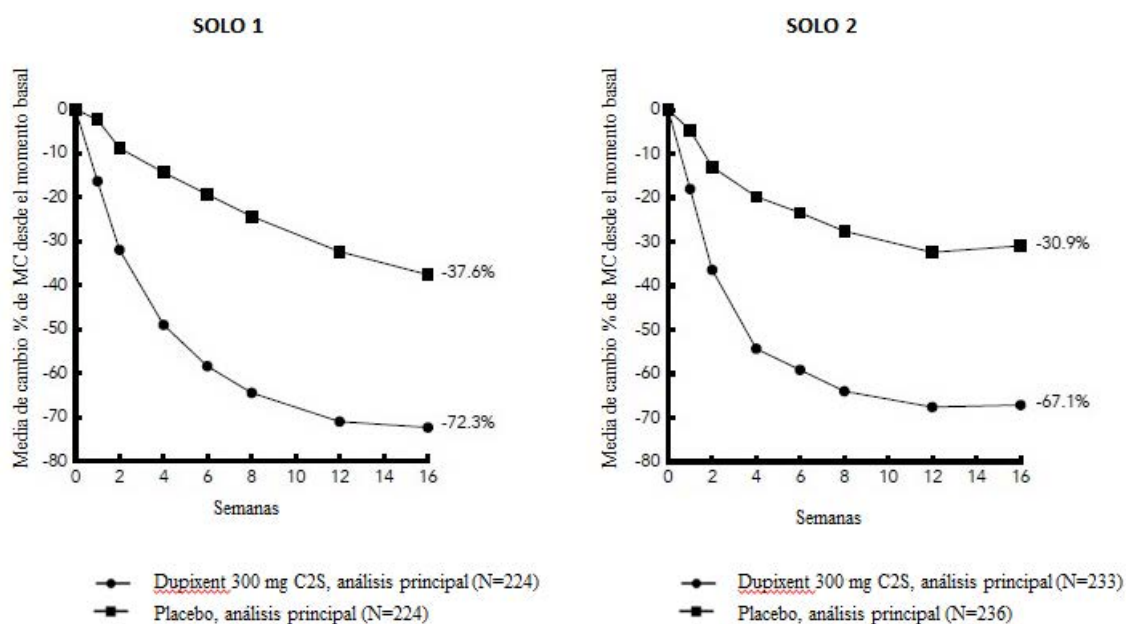
^b“Paciente que responde al tratamiento” se define como un paciente con una IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una disminución de ≥ 2 puntos en una IGA de 0-4.

^cLos pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

^dUna proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de dupilumab presentó una mejora en la NRS del prurito de ≥ 4 puntos en comparación con el placebo en la semana 2 ($p < 0,01$).

^evalor- $p < 0,0001$

Figura 1: Cambio medio porcentual en el EASI respecto al momento basal en SOLO 1^a y SOLO 2^a (GAC)^b

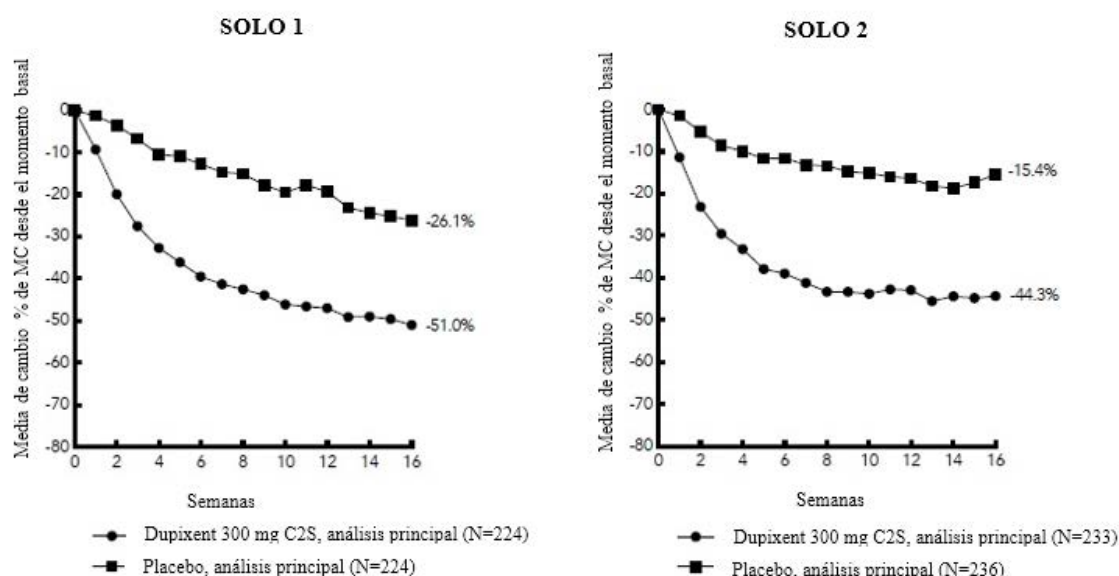


MC = mínimos cuadrados

^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a dupilumab en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Figura 2: Cambio medio porcentual en la NRS respecto al momento basal en SOLO 1^a y SOLO 2^a (GAC)^b



MC = mínimos cuadrados

^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a dupilumab en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores) en SOLO 1 y SOLO 2 fueron coherentes con los resultados en la población global del estudio.

Estudio con CET concomitantes de 52 semanas de duración (CHRONOS)

En CHRONOS, una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab 300 mg C2S + CET lograron una respuesta en la IGA de 0 o 1, un EASI-75, y/o una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito desde el momento basal hasta las semanas 16 y 52, en comparación con el grupo placebo + CET (ver Tabla 6).

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados para recibir dupilumab + CET lograron una rápida mejora en la NRS del prurito, en comparación con el placebo + CET (definida como una mejora de ≥ 4 puntos en la semana 2; $p < 0,05$); y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del prurito siguió aumentando durante todo el periodo de tratamiento. La mejora en la NRS del prurito se produjo en conjunto con la mejora de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

La Figura 3 y la Figura 4 muestran, respectivamente, el cambio medio porcentual en el EASI respecto al momento basal y el cambio medio porcentual en la NRS respecto al momento basal, en ambos casos hasta la semana 52 en CHRONOS.

Tabla 6: Resultados de la eficacia de dupilumab con CET^a concomitantes en la semana 16 y en la semana 52 en CHRONOS

	semana 16 (GAC) ^b			semana 52 (GAC de la semana 52) ^b		
	Placebo + CET	Dupilumab 300 mg C2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET	Placebo + CET	Dupilumab 300 mg C2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET

<i>Pacientes aleatorizados</i>	315	106	319	264	89	270
IGA de 0 o 1 ^c , % de pacientes que responden al tratamiento ^d	12,4 %	38,7 % ^f	39,2 % ^f	12,5 %	36,0 % ^f	40,0 % ^f
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^d	37,5 %	80,2 % ^f	78,1 % ^f	29,9 %	78,7 % ^f	70,0 % ^f
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^d	23,2 %	68,9 % ^f	63,9 % ^f	21,6 %	65,2 % ^f	64,1 % ^f
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^d	11,1 %	39,6 % ^f	43,3 % ^f	15,5 %	50,6 % ^f	50,7 % ^f
EASI, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^f (6,34)	-81,5 % ^f (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^g (6,73)	-87,8 % ^h (6,19)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-36,2 % (1,66)	-63,9 % ^f (2,52)	-65,9 % ^f (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % ^f (3,06)	-70,4 % ^f (1,72)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^f (3,95)	-57,1 % ^f (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)	-56,5 % ^f (3,26)
<i>Número de pacientes con puntuación basal de la NRS del prurito ≥ 4</i>	299	102	295	249	86	249
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^{d,e}	19,7 %	58,8 % ^f	50,8 % ^f	12,9 %	51,2 % ^f	39,0 % ^f

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

^aTodos los pacientes recibieron un tratamiento de base con corticosteroides tópicos y se les permitió el uso de inhibidores tópicos de la calcineurina.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados. El GAC de la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados al menos un año antes de la fecha de corte del análisis principal.

^c“Paciente que responde al tratamiento” se define como un paciente con una IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una disminución de ≥ 2 puntos en la IGA de 0-4.

^dLos pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

^eUna proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de dupilumab presentó una mejora en la NRS del prurito de ≥ 4 puntos en comparación con el placebo en la semana 2 ($p < 0,05$).

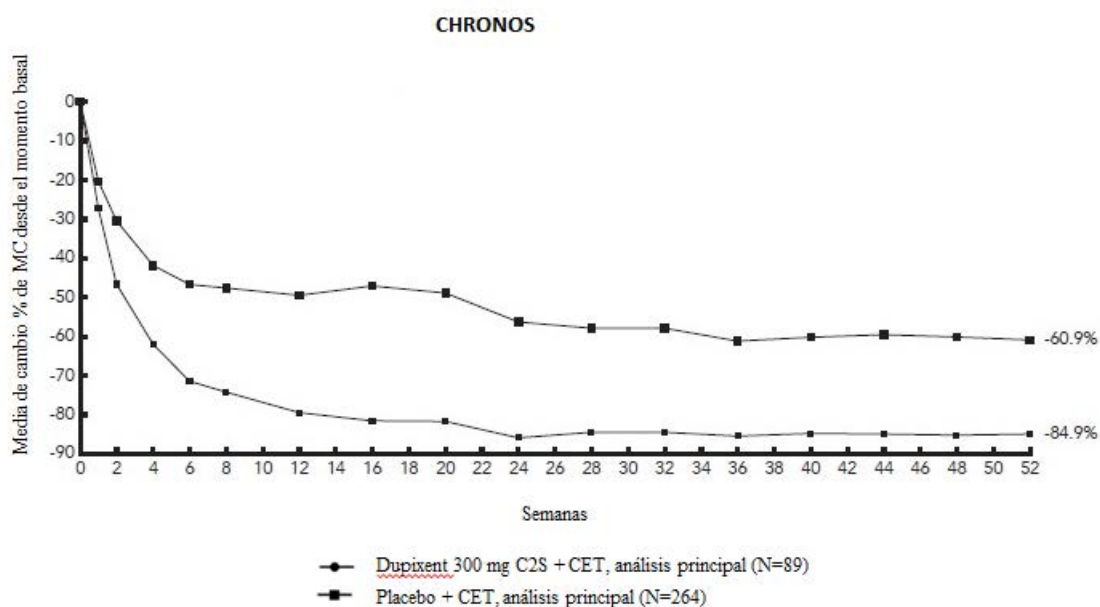
^fvalor- $p < 0,0001$

^gvalor- $p = 0,0015$

^hvalor- $p = 0,0003$

ⁱvalor- $p = 0,0005$

Figura 3: Cambio medio porcentual en el EASI respecto al momento basal en CHRONOS^a (GAC de la semana 52)^b

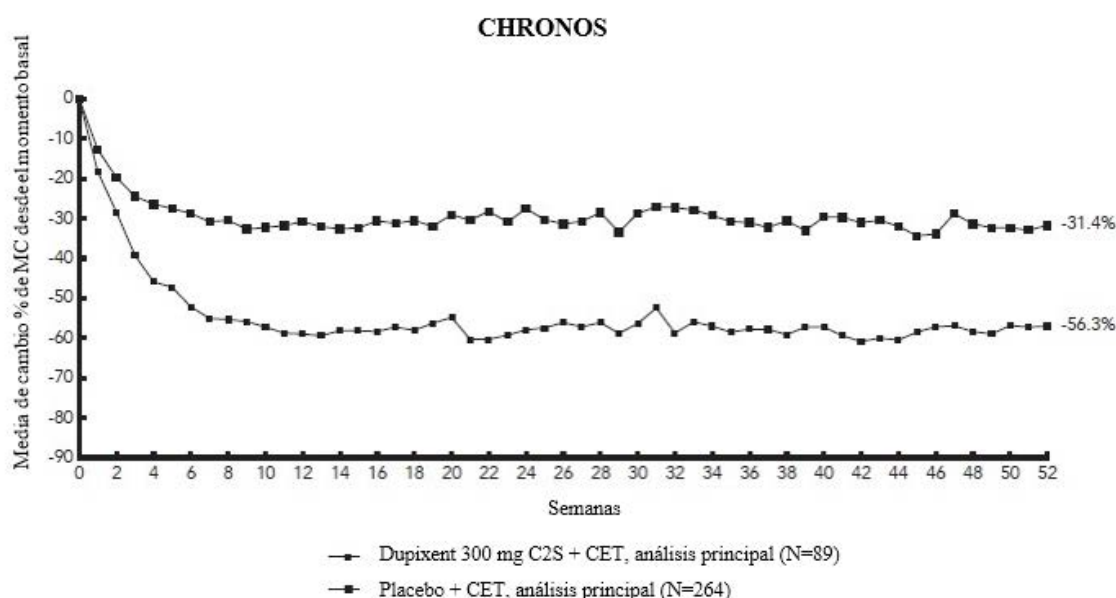


MC = mínimos cuadrados

^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a dupilumab en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^b El GAC de la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados al menos un año antes de la fecha de corte del análisis principal.

Figura 4: Cambio medio porcentual en la NRS respecto al momento basal en CHRONOS^a (GAC de la semana 52)^b



MC = mínimos cuadrados

^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a dupilumab en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^b El GAC de la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados al menos un año antes de la fecha de corte del análisis principal.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos inmunosupresores) en CHRONOS fueron coherentes con los resultados en la población global del estudio.

Respuesta clínica en pacientes que no estuvieran controlados adecuadamente con ciclosporina, que fueran intolerantes a ella o que no pudieran tomarla por no ser aconsejable (estudio CAFE)

El estudio CAFE evaluó la eficacia de dupilumab en comparación con placebo mediante un tratamiento con CET concomitantes, administrado durante un periodo de 16 semanas, en pacientes adultos con DA que no estuvieran controlados adecuadamente con ciclosporina por vía oral, que fueran intolerantes a ella, o que no pudieran tomarla por estar contraindicada o que no fuera aconsejable desde el punto de vista médico.

Se inscribió a un total de 325 pacientes, de los cuales 210 ya habían estado expuestos anteriormente a ciclosporina y 115 nunca lo habían estado porque el tratamiento no era clínicamente aconsejable. La edad media fue de 38,4 años; el 38,8 % eran mujeres; la puntuación media basal en el EASI fue de 33,1; la SC media fue 55,7; la puntuación media basal en la NRS del prurito fue de 6,4 cada semana; la puntuación media basal de SCORAD fue de 67,2 y la puntuación media basal del DLQI de 13,8.

La variable primaria fue la proporción de pacientes con un EASI-75 en la semana 16.

Las variables primarias y secundarias para la semana 16 del estudio CAFE se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de las variables primarias y secundarias en el estudio CAFE

	Placebo + CET	Dupilumab 300 mg C2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET
<i>Pacientes aleatorizados</i>	108	107	110
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (EE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(todos valores-p < 0,0001)

Dentro del estudio CHRONOS de 52 semanas de duración, en el subgrupo de pacientes similares a los de la población del estudio CAFE, el 69,6 % de los pacientes tratados con dupilumab 300 mg C2S alcanzó un EASI-75 en la semana 16, frente al 18,0 % de pacientes tratados con placebo que lo consiguieron; y el 52,4 % de los pacientes tratados con dupilumab 300 mg C2S alcanzó un EASI-75 en la semana 52, frente al 18,6 % de los pacientes tratados con placebo que lo consiguieron. En este subgrupo, el cambio porcentual de la NRS del prurito respecto al momento basal fue del -51,4 % en el grupo de dupilumab 300 mg C2S frente al -30,2 % en el grupo de placebo en la semana 16, y del -54,8 % frente al -30,9 % en la semana 52, respectivamente.

Mantenimiento y durabilidad de la respuesta (estudio SOLO CONTINUE)

Para evaluar el mantenimiento y la durabilidad de la respuesta, los pacientes tratados con dupilumab durante 16 semanas en los estudios SOLO 1 y SOLO 2 que lograron una IGA de 0 o 1 o un EASI-75 se aleatorizaron de nuevo en el estudio SOLO CONTINUE para recibir un tratamiento adicional de 36 semanas con dupilumab o placebo, y recibir así un tratamiento durante 52 semanas. Las variables se evaluaron en las semanas 51 o 52.

Las variables coprimarias fueron el cambio porcentual del EASI entre el momento basal (semana 0) de los estudios SOLO 1 y SOLO 2 y la semana 36, y el porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 36 en relación con los pacientes con EASI-75 en el momento basal.

Los pacientes que continuaron con la misma pauta posológica recibida en los estudios SOLO 1 y SOLO 2 (300 mg C2S o 300 mg CS) mostraron el efecto óptimo en el mantenimiento de la respuesta clínica mientras que la eficacia para otras pautas de dosis disminuyó de una manera dosis-dependiente.

Las variables primarias y secundarias para el estudio SOLO CONTINUE de 52 semanas se resumen en la tabla 8.

Tabla 8: Resultados de las variables primarias y secundarias en el estudio SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	C8S N=84	C4S N=86	C2S/CS N=169
VARIABLES COPRIMARIAS				
Media de cambio de MC (EE) entre el momento basal del Estudio Parental y la semana 36 en el cambio porcentual de la puntuación EASI	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 36 con respecto a los pacientes con EASI-75 en el momento basal, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
VARIABLES SECUNDARIAS CLAVES				
Porcentaje de pacientes, subgrupo con IGA (0,1) en el momento basal, cuyo IGA se mantuvo sin variaciones mayores de 1 punto en la semana 36, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Porcentaje de pacientes, subgrupo con IGA (0,1) en el momento basal, cuyo IGA se mantuvo en (0,1) en la semana 36, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Porcentaje de pacientes, en el subgrupo con NRS de intensidad del prurito ≤ 7 en el momento basal, cuyo NRS aumentó ≥ 3 puntos en la semana 35, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†P < 0,05; *P < 0,01; **P < 0,001; ***P ≤ 0,0001

En SOLO CONTINUE, se observó una tendencia al aumento de la positividad de los AAF a causa del tratamiento con un aumento de los intervalos de dosificación. AAF causados por el tratamiento: CS: 1,2 %; C2S: 4,3 %; C4S: 6,0 %; C8S: 11,7 %. Las respuestas de AAF se prolongaron durante más de 12 semanas: CS: 0,0 %; C2S: 1,4 %; C4S: 0,0 %; C8S: 2,6 %.

Calidad de vida/resultados percibidos por el paciente en dermatitis atópica

En ambos estudios de monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), tanto los pacientes del grupo de dupilumab 300 mg C2S como los del grupo de dupilumab 300 mg CS mejoraron de forma significativa respecto a los síntomas comunicados por el paciente y el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud medidos por las puntuaciones totales de POEM y DLQI, respectivamente, en la semana 16 en comparación con el placebo. Una proporción significativamente mayor de pacientes de los grupos a quienes se administró dupilumab presentó reducciones clínicamente significativas en la puntuación total de POEM y DLQI (ambas definidas como una mejora de ≥ 4 puntos) desde el momento basal hasta la semana 16 en comparación con el grupo de placebo. Además, la ansiedad y la depresión, síntomas medidos por la puntuación total de HADS, fueron significativamente menores a las 16 semanas en los grupos con dupilumab en comparación con placebo. En un subgrupo de pacientes con subpuntuaciones de HADS-ansiedad o HADS-depresión de ≥ 8 (el valor de corte para ansiedad o depresión) en el momento basal, una mayor proporción de pacientes en los grupos de dupilumab lograron puntuaciones de HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 9).

Tabla 9: Resultados secundarios adicionales de las variables de dupilumab en monoterapia en la semana 16

	Monoterapia					
	SOLO 1 en la semana 16			SOLO 2 en la semana 16		
	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS
<i>Pacientes aleatorizados</i>	224	224	223	236	233	239
DLQI, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
<i>Número de pacientes con DLQI ≥ 4 en el momento basal</i>	213	209	209	225	223	234
DLQI (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento	30,5 %	64,1 % ^a	58,4 % ^a	27,6 %	73,1 % ^a	62,0 % ^a
<i>Número de pacientes con POEM ≥ 4 en el momento basal</i>	223	222	222	234	233	239
POEM (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento	26,9 %	67,6 % ^a	63,1 % ^a	24,4 %	71,7 % ^a	64,0 % ^a
<i>Número de pacientes con HADS-ansiedad ≥ 8 o HADS-depresión ≥ 8 en el momento basal</i>	97	100	102	115	129	136
Pacientes que alcanzaron una puntuación en HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8, %	12,4 %	41,0 % ^a	36,3 % ^b	6,1 %	39,5 % ^a	41,2 % ^a

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

^a valor-p < 0,0001

^b valor-p < 0,001

En el estudio con CET concomitantes (CHRONOS), dupilumab 300 mg C2S + CET y dupilumab 300 mg CS + CET mejoraron respecto a los síntomas comunicados por el paciente y

el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud medidos por las puntuaciones totales de POEM y DLQI, respectivamente, en la semana 52 en comparación con placebo + CET. Una proporción mayor de pacientes de los grupos a quienes se administró dupilumab 300 mg C2S + CET y dupilumab 300 mg CS + CET presentó reducciones clínicamente significativas en la puntuación total de POEM y DLQI (ambas definidas como una mejora de ≥ 4 puntos) desde el momento basal hasta la semana 52 en comparación con el grupo de placebo + CET. Además, dupilumab 300 mg C2S + CET y dupilumab 300 mg CS + CET redujeron la ansiedad y la depresión medidas por la puntuación HADS total en la semana 52 en comparación con el placebo + CET. En un análisis a posteriori de un subgrupo de pacientes con subpuntuaciones de HADS-ansiedad o HADS-depresión de ≥ 8 (el valor de corte para ansiedad o depresión) en el momento basal, una mayor proporción de pacientes en los grupos de dupilumab 300 mg C2S + CET y dupilumab 300 mg CS + CET logró puntuaciones de HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8 en la semana 52 en comparación con placebo + CET (ver Tabla 10).

Tabla 10: Otros resultados secundarios de las variables de dupilumab con CET concomitantes en la semana 16 y semana 52 en CHRONOS

	Uso concomitante de CET					
	CHRONOS en la semana 16			CHRONOS en la semana 52		
	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET	Placebo + CET	Dupilumab 300 mg C2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET
<i>Pacientes aleatorizados</i>	315	106	319	264	89	270
DLQI, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
<i>Número de pacientes con DLQI ≥ 4 en el momento basal</i>	300	100	311	254	85	264
DLQI (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento	43,0 %	81,0 % ^a	74,3 % ^a	30,3 %	80,0 % ^a	63,3 % ^a
<i>Número de pacientes con POEM ≥ 4 en el momento basal</i>	312	106	318	261	89	269
POEM (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento	36,9 %	77,4 % ^a	77,4 % ^a	26,1 %	76,4 % ^a	64,7 % ^a

Número de pacientes con HADS-ansiedad ≥ 8 o HADS-depresión ≥ 8 en el momento basal	148	59	154	133	53	138
Pacientes que alcanzaron una puntuación en HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8 , %	26,4 %	47,5 % ^c	47,4 % ^b	18,0 %	43,4 % ^b	44,9 % ^a

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

^a valor-p $< 0,0001$

^b valor-p $< 0,001$

^c valor-p $< 0,05$

Adolescentes con dermatitis atópica (de 12 a 17 años)

La eficacia y seguridad de dupilumab en monoterapia en pacientes adolescentes se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1526) en 251 pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave definida por una puntuación ≥ 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador (*Investigator's Global Assessment*, IGA) en la evaluación global de las lesiones de la DA en una escala de gravedad de 0 a 4, una puntuación ≥ 16 en el Índice de gravedad y localización del eccema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) en una escala de 0 a 72 y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 10 %. Los pacientes aptos incluidos en este estudio habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica.

Los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de dupilumab 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) el día 1, seguida de 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) para pacientes con un peso basal de < 60 kg o una dosis inicial de dupilumab 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) para pacientes con un peso basal de ≥ 60 kg; 2) una dosis inicial de dupilumab 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg cada 4 semanas (C4S) independientemente del peso corporal basal; o 3) placebo equivalente. Dupilumab se administró mediante inyección subcutánea (s.c.). A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron un tratamiento de rescate. Se consideró que este grupo de pacientes no respondió al tratamiento.

En este estudio, la edad media fue de 14,5 años, el peso medio fue de 59,4 kg, el 41,0 % eran mujeres, el 62,5 % eran de raza blanca, el 15,1 % eran asiáticos y el 12,0 % eran de raza negra. Al inicio del estudio, el 46,2 % de los pacientes tenían una puntuación IGA basal de 3 (DA moderada), el 53,8 % de los pacientes presentaban una IGA basal de 4 (DA grave), la afectación media de la superficie corporal (SC) fue del 56,5 % y el 42,4 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos. También al inicio, la puntuación media del Índice de gravedad y localización del eccema (EASI) fue de 35,5, el promedio semanal basal de prurito en la Escala de Valoración Numérica (*Numerical Rating Scale*, NRS) fue de 7,6, la puntuación media basal en la escala de puntuación de la dermatitis atópica (*SCORing Atopic Dermatitis*, SCORAD) fue de 70,3, la puntuación media basal de la Medición del eccema orientada al paciente (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) fue de 21,0 y la media basal del Índice de calidad de vida dermatológica en niños (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) fue de 13,6. En general, el 92,0 % de los pacientes tenían al menos una enfermedad alérgica comórbida; el 65,6 % tenían rinitis alérgica, el 53,6 % tenía asma y el 60,8 % tenía alergias alimentarias.

La variable coprimaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) o una reducción de al menos 2 puntos y la proporción de pacientes con EASI-75 (una mejora de al menos el 75 % en la EASI), desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron la

proporción de sujetos con EASI-50 o EASI-90 (una mejora de al menos el 50 % o el 90 % en la EASI desde el momento basal, respectivamente), una disminución del picor, medida por la NRS del prurito, y el porcentaje de cambio en la escala SCORAD desde el momento basal hasta la semana 16. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal hasta la semana 16 en las puntuaciones POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

Los resultados de la eficacia en la semana 16 para el estudio de la dermatitis atópica en adolescentes se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de la eficacia de dupilumab en el estudio de la dermatitis atópica en adolescentes en la semana 16 (GAC)

	AD-1526(GAC) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) y 300 mg (≥ 60 kg) C2S
Pacientes aleatorizados	85^a	82^a
IGA de 0 o 1 ^b , % de pacientes que responden al tratamiento ^c	2,4 %	24,4 %
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	12,9 %	61,0 %
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	8,2 %	41,5 %
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	2,4 %	23,2 %
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-17,6 % (3,76)	-51,6 % (3,23)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % (3,43)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^c	4,8 %	36,6 %
SC, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-11,7 % (2,72)	-30,1 % (2,34)
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	19,7 %	60,6 %
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	9,5 %	63,4 %

^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b “Paciente que responde al tratamiento” se define como un sujeto con una IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una disminución de ≥ 2 puntos en una IGA de 0-4.

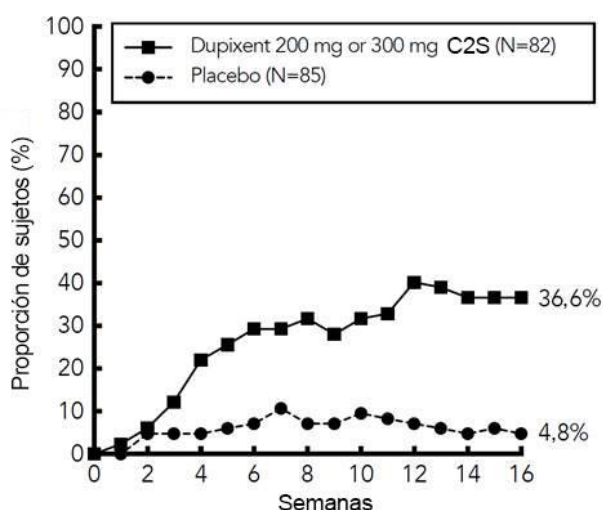
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento (58,8 % y 20,7 % en los brazos de placebo y dupilumab, respectivamente).

Todos valores-p < 0,0001

Un mayor porcentaje de pacientes aleatorizados a placebo necesitó tratamiento de rescate (corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos o inmunosupresores sistémicos no esteroideos) en comparación con el grupo de dupilumab (58,8 % y 20,7 %, respectivamente).

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab logró una rápida mejora en la NRS del prurito (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 4; p nominal $< 0,001$) en comparación con el placebo; y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del prurito siguió aumentando durante el periodo de tratamiento (ver Figura 5). La mejora en la NRS del prurito se produjo en conjunto con la mejora de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

Figura 5: Proporción de pacientes adolescentes con una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en el estudio AD-1526^a (GAC)^b



^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los sujetos no habían respondido a dupilumab en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

El grupo de dupilumab mejoró de forma significativa respecto a los síntomas comunicados por el paciente, el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud medidos por las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI en la semana 16 en comparación con el placebo.

La eficacia a largo plazo de dupilumab, en pacientes adolescentes con DA de moderada a grave que habían participado en ensayos clínicos previos de dupilumab, se evaluó en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este estudio sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52.

Pediátricos (de 6 a 11 años)

La eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes pediátricos concomitantemente con CET se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1652) en 367 sujetos de 6 a 11 años, con DA definida por una puntuación de 4 en la escala de IGA (escala de 0 a 4), una puntuación ≥ 21 en el EASI (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 15 %. Los pacientes aptos incluidos en este ensayo clínico habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica. La inclusión se estratificó por peso basal (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Los pacientes en el grupo de dupilumab C2S + CET con un peso basal de < 30 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en el día 1, seguida de 100 mg C2S desde la semana 2 hasta la semana 14, y los pacientes con un peso basal \geq 30 kg recibieron una dosis inicial de 400 mg en el día 1, seguida de 200 mg C2S desde la semana 2 hasta la semana 14. Los pacientes en el grupo de dupilumab C4S + CET recibieron una dosis inicial de 600 mg en el día 1, seguida de 300 mg C4S desde la semana 4 hasta la semana 12, independientemente del peso. A criterio del investigador, se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate. Se consideró que este grupo de pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondió al tratamiento.

En este estudio, la media de edad fue de 8,5 años, el peso medio fue de 29,8 kg, el 50,1 % de los pacientes eran mujeres, el 69,2 % eran de raza blanca, el 16,9 % eran de raza negra y el 7,6 % eran asiáticos. Al inicio del estudio, la afectación media de la superficie corporal (SC) fue del 57,6 % y el 16,9 % habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos no esteroideos. También al inicio, la puntuación media en el EASI fue de 37,9 y el promedio semanal de la puntuación del peor picor diario fue de 7,8 en una escala de 0-10, la puntuación media basal en la escala de SCORAD fue de 73,6, la puntuación basal de la POEM fue de 20,9 y la media basal del CDLQI fue de 15,1. En general, el 91,7 % de los sujetos tenían al menos una enfermedad alérgica comórbida; el 64,4 % tenía alergias alimentarias, el 62,7 % otras alergias, el 60,2 % tenía rinitis alérgica y el 46,7 % tenía asma.

La variable coprimaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una reducción de al menos 2 puntos y la proporción de pacientes con EASI-75 (una mejora de al menos el 75 % en el EASI), desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron la proporción de pacientes con EASI-50 y EASI-90 (una mejora de al menos el 50 % y el 90 % en el EASI desde el momento basal, respectivamente), el cambio porcentual en la puntuación EASI desde el momento basal hasta la semana 16 y una disminución del picor, medida por la NRS del prurito (\geq 4 puntos de mejora). Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal hasta la semana 16 en las puntuaciones POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

La Tabla 12 presenta los resultados por estratos de peso basal para las pautas posológicas autorizadas.

Tabla 12: Resultados de la eficacia de dupilumab con CET concomitantes en AD-1652 en la semana 16 (GAC)^a

	Dupilumab 300 mg C4S^d + CET	Placebo + CET	Dupilumab 200 mg C2S^e + CET	Placebo + CET
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	\geq 15 kg	\geq 15 kg	\geq 30 kg	\geq 30 kg
IGA de 0 o 1 ^b , % de pacientes que responden al tratamiento ^c	32,8 %	11,4 %	39,0 %	9,7 %
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	91,0 %	43,1 %	86,4 %	43,5 %
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	69,7 %	26,8 %	74,6 %	25,8 %
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	41,8 %	7,3 %	35,6 %	8,1 %
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-82,1 % (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % (3,61)	-48,3 % (3,63)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-62,4 % (2,13)	-29,8 % (2,26)	-62,7 % (3,14)	-30,7 % (3,28)

NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-54,6 % (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^c	50,8 %	12,3 %	61,4 %	12,9 %
SC, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-40,5 (1,65)	-21,7 (1,72)	-38,4 (2,47)	-19,8 (2,50)
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-10,6 (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	77,3 %	38,8 %	80,8 %	35,8 %
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-13,6 (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	81,7 %	32,0 %	79,3 %	31,1 %

^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b “Paciente que responde al tratamiento” se define como un paciente con una IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”).

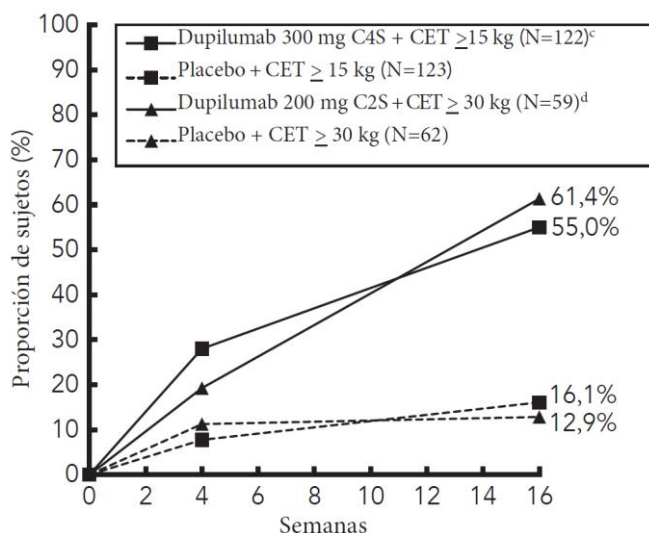
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

^d En el día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab (ver sección 5.2).

^e En el día 1, los pacientes recibieron 400 mg (peso basal ≥ 30 kg) de dupilumab.

Una proporción mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab + CET logró una mejora en la NRS del prurito en comparación con el placebo + CET (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 4). Ver Figura 6.

Figura 6: Proporción de pacientes pediátricos con una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en AD-1652^a (GAC)^b



^a En el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a dupilumab en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^b El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^c En el día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab (ver sección 5.2).

^d En el día 1, los pacientes recibieron 400 mg (peso basal ≥ 30 kg) de dupilumab.

Los grupos de dupilumab mejoraron de forma significativa respecto a los síntomas comunicados por el paciente, el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud

medidos por las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI en la semana 16 en comparación con el placebo.

La eficacia y seguridad a largo plazo de dupilumab + CET en pacientes pediátricos con dermatitis atópica de moderada a grave, que habían participado en ensayos clínicos previos de dupilumab + CET, se evaluó en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este ensayo clínico sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52. Algunos pacientes que recibieron dupilumab 300 mg C4S + CET mostraron un beneficio clínico adicional cuando se escalaron a dupilumab 200 mg C2S + CET. El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526 y AD-1652.

Eficacia clínica y seguridad en asma

El programa de desarrollo de medicamentos para el asma incluía tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con grupos paralelos y multicéntricos (DRI12544, QUEST y VENTURE) con una duración del tratamiento de 24 a 52 semanas y en los que se incluyeron un total de 2.888 pacientes (a partir de 12 años). Los pacientes se incluyeron sin requerir un nivel basal mínimo de eosinófilos en sangre u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (p. ej., FeNO o IgE). Las guías para el tratamiento del asma definen la inflamación de tipo 2 como eosinofilia ≥ 150 células/ μl y/o FeNO ≥ 20 ppb. En DRI12544 y QUEST, los análisis del subgrupo preespecificado incluían eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μl , FeNO ≥ 25 y ≥ 50 ppb.

DRI12544 fue un estudio de ajuste de dosis de 24 semanas que incluyó 776 pacientes (a partir de 18 años). Se evaluó dupilumab en comparación con placebo en pacientes adultos con asma de moderada a grave que estaban recibiendo un corticosteroide inhalado en dosis media a alta y un beta-agonista de acción prolongada. La variable primaria fue el cambio desde el momento basal hasta la semana 12 en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁, por sus siglas en inglés) (l). También se determinó la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas. Los resultados se evaluaron en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2) y en los subgrupos basándose en el recuento de eosinófilos en sangre en el momento basal.

QUEST fue un estudio de confirmación de dosis de 52 semanas que incluyó 1.902 pacientes (a partir de 12 años). Se evaluó dupilumab en comparación con placebo en 107 pacientes adolescentes y 1.795 pacientes adultos con asma persistente que estaban recibiendo un corticosteroide inhalado (CEI) en dosis media a alta y un segundo medicamento de control. Se permitió participar en este ensayo a pacientes que necesitaban un tercer medicamento de control. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 200 mg (N = 631) o 300 mg (N = 633) de Dupixent cada dos semanas (o un placebo equivalente para 200 mg (N = 317) o 300 mg (N = 321) cada dos semanas) después de una dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. Las variables primarias fueron la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación graves durante las 52 semanas del período controlado con placebo y el cambio en el FEV₁ pre broncodilatador desde el momento basal hasta la semana 12 en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2) y los subgrupos basados en el recuento basal de eosinófilos en sangre y la FeNO.

VENTURE fue un estudio de reducción de corticosteroides orales (CEO) de 24 semanas en 210 pacientes con asma sin restricciones de niveles basales de biomarcadores de tipo 2 que necesitaban corticosteroides orales (CEO) diariamente además del uso continuo de corticosteroides inhalados en dosis altas más un medicamento de control adicional. Después de optimizar la dosis de los corticosteroides orales (CEO) durante el período de selección, los pacientes recibieron 300 mg de dupilumab (N = 103) o placebo (N = 107) una vez cada dos semanas durante 24 semanas después de haber recibido una dosis inicial de 600 mg o de placebo. Los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento de base para el asma durante el

estudio; sin embargo, la dosis de CEO se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de la toma de CEO (semanas 4-20), siempre y cuando se mantuviera el asma bajo control. La variable primaria fue el porcentaje de reducción en la dosis de corticosteroide oral (CEO) evaluada en la población global, basada en la comparación de la dosis de corticosteroide oral en las semanas 20 a 24 que permitió el control del asma con la dosis de corticosteroide oral optimizada previamente (en el momento basal).

Las características demográficas y basales de estos 3 estudios se proporcionan en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13: Características demográficas y basales de los ensayos del asma

Parámetro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1.902)	VENTURE (n=210)
Edad media (años) (DE)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Mujeres	63,1	62,9	60,5
% Raza blanca	78,2	82,9	93,8
Duración del asma (años), media \pm DE	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca han fumado, (%)	77,4	80,7	80,5
Media de exacerbaciones en el año anterior \pm DE	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso de CEI en dosis alta (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ pre dosis (l) en el momento basal \pm DE	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Porcentaje medio predicho en el FEV ₁ en el momento basal (%) (\pm DE)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidad (\pm DE)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Puntuación media ACQ-5 (\pm DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntuación media AQLQ (\pm DE)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
% Global de historia clínica atópica (% DA, % PN, % RA)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Media de FeNO ppb (\pm DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de pacientes con FeNO ppb \geq 25	49,9	49,6	54,3
\geq 50	21,6	20,5	25,2
Media de IgE total UI/ml (\pm DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Recuento medio basal de eosinófilos (\pm DE) células/ μ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes con EOS \geq 150 células/ μ l	77,8	71,4	71,4
\geq 300 células/ μ l	41,9	43,7	42,4

CEI = corticosteroide inhalado; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ-5 = Cuestionario de Control del Asma de 5 ítems; AQLQ = Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con Asma; DA = dermatitis atópica; PN = poliposis nasal; RA = rinitis alérgica; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado; EOS = eosinófilos en sangre

^aLa población en los ensayos de asma con dupilumab incluyó pacientes con CEI en dosis media y alta. La dosis media de CEI se definió como igual a 500 μ g de fluticasona o equivalente por día.

Exacerbaciones

En la población global, los sujetos en DRI12544 y QUEST que recibieron dupilumab 200 mg o 300 mg cada dos semanas presentaron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con el placebo. Hubo mayores reducciones en las exacerbaciones en los sujetos con niveles basales más elevados de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o la FeNO (Tabla 14 y Tabla 15).

Tabla 14: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l)

Tratamiento	Eosinófilos (EOS) basales en sangre							
	≥ 150 células/ μ l				≥ 300 células/ μ l			
	Exacerbaciones por Año			% reducción	Exacerbaciones por Año			% reducción
N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N		Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)		
Todas las exacerbaciones graves								
Estudio DRI12544								
Dupilumab 200 mg C2S	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg C2S	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Estudio QUEST								
Dupilumab 200 mg C2S	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^e (0,24; 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg C2S	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^a valor-p = 0,0003, ^b valor-p = 0,0001, ^c valor-p = 0,0116, ^d valor-p = 0,0024, ^e valor-p < 0,0001

Tabla 15: Tasa de exacerbaciones graves en QUEST definida por subgrupos de FeNO basal

Tratamiento	Exacerbaciones por Año			% reducción
	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg C2S	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg C2S	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg C2S	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg C2S	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^a valor-p < 0,0001

En el análisis agrupado de los datos de DRI12544 y QUEST, las hospitalizaciones y/o asistencias al servicio de urgencias debido a las exacerbaciones graves se redujeron un 25,5 % y un 46,9 % con dupilumab 200 mg o 300 mg cada dos semanas, respectivamente.

Función pulmonar

Se observaron aumentos clínicos significativos en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 para DRI12544 y QUEST. Hubo mejoras mayores en el FEV₁ en los sujetos con niveles basales más altos de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o la FeNO (Tabla 16 y Tabla 17).

Las mejoras significativas en el FEV₁ se observaron a partir de la semana 2 después de la primera dosis de dupilumab para ambas dosis de 200 mg y 300 mg, y se mantuvieron hasta la semana 24 (DRI12544) y la semana 52 en QUEST (ver Figura 7).

Figura 7: Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁ (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo (eosinófilos basales ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l y FeNO ≥ 25 ppb) en QUEST

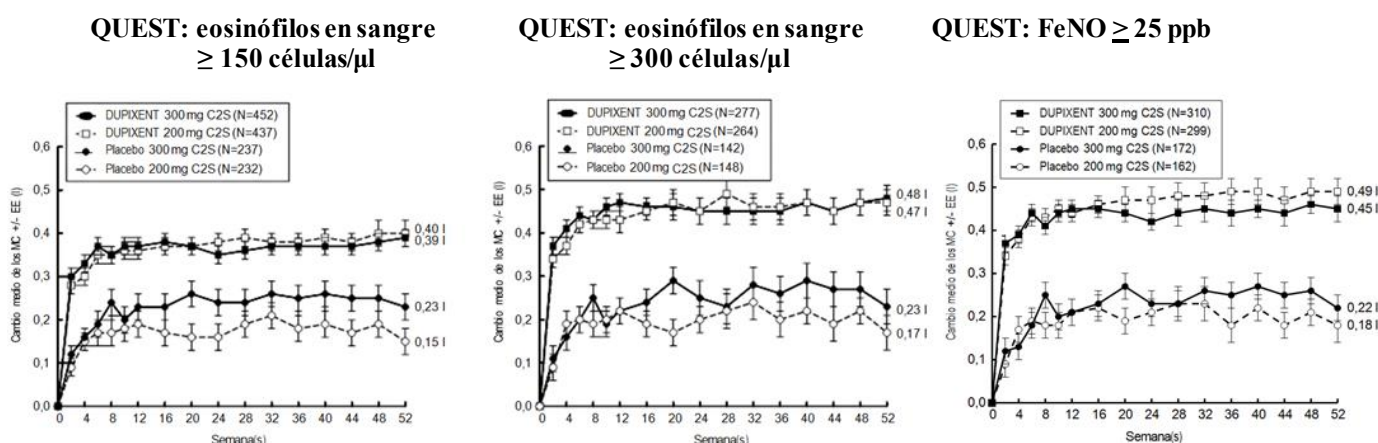


Tabla 16: Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l)

Tratamiento	EOS basales en sangre					
	≥ 150 células/ μ l			≥ 300 células/ μ l		
	N	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
Estudio DRI12544						
Dupilumab 200 mg C2S	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg C2S	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Estudio QUEST						
Dupilumab 200 mg C2S	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	

Dupilumab 300 mg C2S	452	0,37 (25,3)	0,15 ^c (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^c (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^a valor-p = < 0,0001, ^bvalor-p = 0,0004, ^cvalor-p = 0,0008, ^dvalor-p = 0,0063, ^evalor-p < 0,0001

Tabla 17: Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 y en la semana 52 en QUEST en subgrupos de FeNO basal

Tratamiento	N	semana 12		semana 52	
		Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg C2S	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg C2S	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg C2S	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg C2S	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^a valor-p < 0,0001

Calidad de vida/resultados comunicados por los pacientes en el asma

La tasa de respuesta a las variables secundarias preespecificadas ACQ-5 y AQLQ(S) se analizaron a las 24 semanas (DRI12544 y VENTURE) y a las 52 semanas (QUEST). La tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0-6 para ACQ-5 y de 1-7 para AQLQ(S)). Se observaron mejoras en ACQ-5 y AQLQ(S) a partir de la semana 2 y se mantuvieron durante 24 semanas en el estudio DRI12544 y 52 semanas en el estudio QUEST. Se observaron resultados similares en VENTURE. Los resultados de la tasa de pacientes que responden al tratamiento del ACQ-5 y AQLQ(S) en pacientes con biomarcadores basales elevados de inflamación de tipo 2 en la semana 52 en el estudio QUEST se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18: Tasas de pacientes que responden al tratamiento del ACQ-5 y AQLQ(S) en la semana 52 en QUEST

PRO	Tratamiento	EOS ≥ 150 células/μl		EOS ≥ 300 células/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg C2S	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg C2S	408	70,1	248	71,0	277	75,8

	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg C2S	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg C2S	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Estudio de reducción de corticosteroides orales (VENTURE)

VENTURE evaluó el efecto de dupilumab en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. Las características basales se presentan en la Tabla 13. Todos los pacientes recibieron corticosteroides orales durante al menos 6 meses antes del inicio del estudio. El uso medio de corticosteroide oral en el momento basal fue de 11,75 mg en el grupo de placebo y de 10,75 mg en el grupo que recibió dupilumab.

En este ensayo de 24 semanas, las exacerbaciones del asma (definidas por el aumento temporal de la dosis administrada de corticosteroide oral durante un mínimo de 3 días) se redujeron en un 59 % en los sujetos que recibieron dupilumab en comparación con los que recibieron placebo (tasa anualizada de 0,65 y 1,60 para el grupo de dupilumab y placebo, respectivamente; relación de tasas 0,41 [IC del 95 % 0,26, 0,63]), y la mejora en el FEV₁ pre broncodilatador desde el momento basal hasta la semana 24 fue mayor en los sujetos que recibieron dupilumab en comparación con los que recibieron placebo (diferencia media de los MC para dupilumab *versus* placebo de 0,22 l [IC del 95 %: 0,09 a 0,34 l]). Los efectos sobre la función pulmonar, sobre los esteroides orales y la reducción de la exacerbación fueron similares, independientemente de los niveles basales de los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (p. ej., eosinófilos en sangre, FeNO). También se evaluaron el ACQ-5 y el AQLQ(S) en VENTURE, y mostraron mejoras similares a las obtenidas en QUEST.

Los resultados para VENTURE mediante biomarcadores basales se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19: Efecto de dupilumab en la reducción de la dosis de CEO, VENTURE (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l y FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS basales en sangre ≥ 150 células/ μ l		EOS basales en sangre ≥ 300 células/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg C2S N = 81	Placebo N = 69	Dupilumab 300 mg C2S N = 48	Placebo N = 41	Dupilumab 300 mg C2S N = 57	Placebo N = 57
Variable primaria (semana 24)						
Porcentaje de reducción en CEO desde el momento basal						
Media general de porcentaje de reducción desde el momento basal (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Diferencia (% [IC del 95 %]) (Dupilumab <i>vs.</i> placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Mediana del % reducción en la dosis diaria de CEO desde el momento basal	100	50	100	50	100	50

Porcentaje de reducción desde el momento basal						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
No hay reducción o aumento de la dosis de CEO, o abandono del estudio	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Variable secundaria (semana 24)^a						
Proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de la dosis de CEO a < 5 mg/día	77	44	84	40	79	34
Relación de probabilidades (IC del 95 %)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^a Modelo calculado por regresión logística

^b valor-p < 0,0001

^c valor-p = 0,0001

^d valor-p = 0,0002

Estudio de extensión a largo plazo (TRAVERGE)

Se evaluó la seguridad a largo plazo de dupilumab en 2.193 adultos y 89 adolescentes con asma de moderada a grave, incluidos 185 adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, que habían participado en ensayos clínicos anteriores de dupilumab (DRI12544, QUEST y VENTURE), en el estudio de extensión abierto (TRAVERGE) (ver sección 4.8). La eficacia, medida como una variable secundaria, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas. En los adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, hubo una reducción sostenida en las exacerbaciones y una mejora en la función pulmonar hasta 96 semanas, a pesar de la disminución o la interrupción de la dosis de corticosteroide oral.

Estudio pediátrico (de 6 a 11 años; VOYAGE)

La eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes pediátricos se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (VOYAGE) de 52 semanas en 408 pacientes de 6 a 11 años, con asma de moderada a grave que estaban recibiendo una dosis media o alta de CEI y un medicamento de control o dosis altas de CEI solos. Los pacientes fueron aleatorizados a dupilumab (N = 273) o placebo equivalente (N = 135) cada dos semanas en función del peso corporal ≤ 30 kg o > 30 kg, respectivamente. La eficacia se evaluó en poblaciones con inflamación de tipo 2 definida como niveles de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/μl o FeNO ≥ 20 ppb.

La variable primaria fue la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación grave durante las 52 semanas del periodo controlado con placebo y la variable secundaria clave fue el cambio desde el momento basal en el porcentaje del FEV₁ pre broncodilatador predicho en la semana 12. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal y las tasas de pacientes que responden al tratamiento en las puntuaciones del ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA.

Las características demográficas y basales para VOYAGE se proporcionan en la Tabla 20 a continuación.

Tabla 20: Características demográficas y basales para VOYAGE

Parámetro	EOS ≥ 150 células/μl o FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 células/μl (N = 259)
Edad media (años) (DE)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Mujeres	34,3	32,8
% Raza blanca	88,6	87,3
Peso corporal medio (kg)	36,09	35,94
Media de exacerbaciones en el año anterior (± DE)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dosis de CEI (%)		
Media	55,7	54,4
Alta	43,4	44,4
FEV ₁ pre dosis (l) en el momento basal (± DE)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Porcentaje medio predicho en el FEV ₁ (%) (±DE)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% medio de reversibilidad (± DE)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Puntuación media ACQ-7-IA (± DE)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Puntuación media PAQLQ(S)-IA (± DE)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
% Global de historia clínica atópica (% DA; % RA)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Mediana de la IgE total UI/ml (± DE)	905,52 (1.140,41)	1.077,00 (1.230,83)
Media de FeNO ppb (± DE)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% de pacientes con FeNO ppb ≥ 20	58	64,1
Recuento medio basal de eosinófilos (± DE) células/μl	570 (380)	710 (360)
% de pacientes con EOS		
≥ 150 células/μl	94,6	0
≥ 300 células/μl	74	100

CEI = corticoesteroide inhalado; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ-7-IA = Cuestionario de control del asma de 7 ítems administrado por un entrevistador (*Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*); PAQLQ(S)-IA = Cuestionario de calidad de vida para pacientes pediátricos con asma con actividades estandarizadas administrado por un entrevistador (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*); DA = dermatitis atópica; RA = rinitis alérgica; EOS = eosinófilos en sangre; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado

Las exacerbaciones se definieron como el deterioro del asma que requirió el uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o la hospitalización o la asistencia al servicio de urgencias debido a que el asma requirió corticoesteroides sistémicos. Dupilumab redujo significativamente la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el periodo de tratamiento de 52 semanas en comparación con el placebo en la población

con inflamación de tipo 2 y en la población definida por eosinófilos en sangre basales \geq 300 células/ μ l o por FeNO basal \geq 20 ppb. Se observaron mejoras clínicamente significativas en el porcentaje del FEV₁ pre broncodilatador predicho en la semana 12. También se observaron mejoras para el ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en la semana 24 y se mantuvieron en la semana 52. Se observaron tasas mayores de pacientes que responden al tratamiento para el ACQ-7-IA y el PAQLQ(S)-IA en comparación con placebo en la semana 24. Los resultados de eficacia para VOYAGE se presentan en la Tabla 21.

En la población con inflamación de tipo 2, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 fue de 0,22 l en el grupo de dupilumab y de 0,12 l en el grupo de placebo, con una diferencia media de MC frente a placebo de 0,10 l (IC del 95 %: 0,04, 0,16). El efecto del tratamiento se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, con una diferencia media de MC frente a placebo en la semana 52 de 0,17 l (IC del 95 %: 0,09, 0,24).

En la población definida por eosinófilos en sangre basales \geq 300 células/ μ l, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 fue de 0,22 l en el grupo de dupilumab y de 0,12 l en el grupo de placebo, con una diferencia media de MC frente a placebo de 0,10 l (IC del 95 %: 0,03, 0,17). El efecto del tratamiento se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, con una diferencia media de MC frente a placebo en la semana 52 de 0,17 l (IC del 95 %: 0,09, 0,26).

En ambas poblaciones de eficacia primaria, hubo una rápida mejora en FEF₂₅₋₇₅ % y FEV₁/FVC (la aparición de una diferencia se observó ya en la semana 2) y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, ver Tabla 21.

Tabla 21: Tasa de exacerbaciones graves, cambio medio desde el momento basal en las tasas de pacientes que responden al tratamiento en el FEV₁, ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en VOYAGE

Tratamiento	EOS \geq 150 células/ μ l o FeNO \geq 20 ppb			EOS \geq 300 células/ μ l			FeNO \geq 20 ppb		
	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)
Tasa anualizada de exacerbaciones graves a lo largo de 52 semanas									
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (\geq 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje del FEV₁ predicho en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (\geq 30 kg)	229	10,53	5,21 (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	

Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje de FEF 25-75 % predicho en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97 (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁/FVC % en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 (3,08, 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA en la semana 24^a									
	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82 (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA en la semana 24^a									
	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

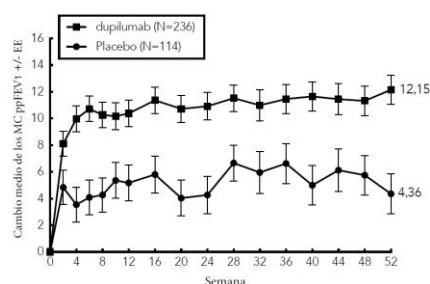
^aLa tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0 a 6 para ACQ-7-IA y de 1 a 7 para PAQLQ(S))

Se observaron mejoras significativas en el porcentaje predicho del FEV₁ ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 52 en el estudio VOYAGE.

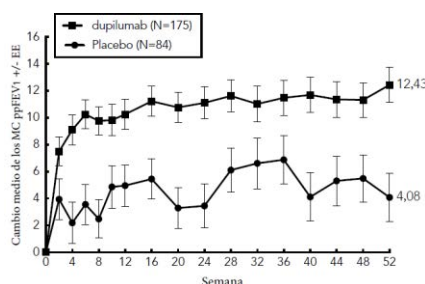
Las mejoras en el porcentaje predicho del FEV₁ a lo largo del tiempo en VOYAGE se muestran en la Figura 8.

Figura 8: Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje predicho del FEV₁ (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo en VOYAGE (eosinófilos en sangre basales \geq 150 células/ μ l o FeNO \geq 20 ppb, eosinófilos basales \geq 300 células/ μ l y FeNO basal \geq 20 ppb)

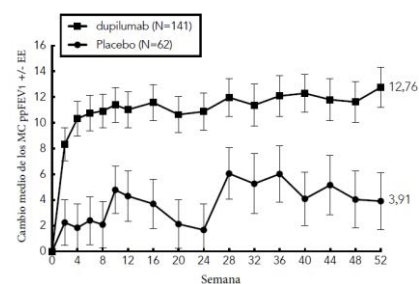
Eosinófilos en sangre basales \geq 150 células/ μ l o FeNO \geq 20 ppb



Eosinófilos en sangre basales \geq 300 células/ μ l



FeNO basal \geq 20 ppb



En VOYAGE, en la población con inflamación de tipo 2, el número total medio anualizado de ciclos de corticoesteroides sistémicos debidos al asma se redujo en un 59,3 % en comparación con el placebo (0,350 [IC del 95 %: 0,256, 0,477] frente a 0,860 [IC del 95 %: 0,616, 1,200]). En la población definida por eosinófilos en sangre basales \geq 300 células/ μ l, el número total anualizado medio de ciclos de corticoesteroides sistémicos debidos al asma se redujo en un 66,0 % en comparación con el placebo (0,274 [IC del 95 %: 0,188, 0,399] frente a 0,806 [IC del 95 %: 0,563, 1,154]).

Dupilumab mejoró el estado de salud general según lo medido por la escala europea visual análoga juvenil de calidad de vida de 5 dimensiones (*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale, EQ-VAS*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de \geq 300 células/ μ l en la semana 52; la diferencia media de MC frente a placebo fue de 4,73 (IC del 95 %: 1,18, 8,28) y 3,38 (IC del 95 %: -0,66, 7,43), respectivamente.

Dupilumab redujo el impacto del asma del paciente pediátrico en la calidad de vida del cuidador medida por el Cuestionario de calidad de vida para cuidadores de pacientes con asma pediátrica (*Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire, PACQLQ*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de \geq 300 células/ μ l en la semana 52; la diferencia media de MC frente a placebo fue de 0,47 (IC del 95 %: 0,22, 0,72) y 0,50 (IC del 95 %: 0,21, 0,79), respectivamente.

Eficacia clínica en rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

El programa de desarrollo de rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) incluyó dos estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntricos, controlados con placebo (SINUS-24 y SINUS-52) en 724 pacientes mayores de 18 años con historial de corticosteroides intranasales (CEIN). Estos estudios incluyeron pacientes con RSCcPN grave a pesar de la cirugía nasosinusal previa o el tratamiento con corticosteroides sistémicos, o que no eran aptos para recibir corticosteroides sistémicos, en los últimos 2 años. Se permitió el rescate con corticosteroides sistémicos o cirugía durante los estudios a discreción del investigador. En SINUS-24, un total de 276 pacientes se aleatorizaron para recibir 300 mg de dupilumab (N = 143) o placebo (N = 133) cada dos semanas durante 24 semanas. En SINUS-52, 448 pacientes se aleatorizaron para recibir 300 mg de dupilumab (N = 150) cada dos semanas durante 52 semanas, 300 mg de dupilumab (N = 145) cada dos semanas hasta la semana 24 seguido de 300 mg de dupilumab cada 4 semanas hasta la semana 52, o placebo (N = 153). Todos los pacientes

tenían evidencia de opacificación sinusal en el escáner de tomografía computarizada (TC) sinusal de Lund MacKay (LMK) y del 73 % al 90 % de los pacientes presentaron opacificación de todos los senos. Los pacientes se estratificaron en función de sus historias de cirugía previa y asma comórbida/enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorio no esteroideo (ERE-AINE).

Las variables coprimarias de eficacia fueron el cambio desde el momento basal hasta la semana 24 en la puntuación de pólipos nasales (PPN) bilateral endoscópica según la clasificación por lectores ciegos centrales, y el cambio desde el momento basal hasta la semana 24 en la puntuación de la congestión/obstrucción nasal media en 28 días (CN), según lo determinado por los pacientes que usan un registro diario. Para la PPN, los pólipos en cada lado de la nariz se clasificaron en una escala de categorías (0 = no hay pólipos; 1 = pólipos pequeños en el meato medio que no alcanzan por debajo del borde inferior del cornete medio; 2 = pólipos que se encuentran por debajo del borde inferior del cornete medio; 3 = pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos intermedios en el cornete medio; 4 = pólipos grandes que causan una obstrucción completa de la cavidad nasal inferior). La puntuación total fue la suma de las puntuaciones de la derecha e izquierda. La congestión nasal se evaluó diariamente por los sujetos en una escala de gravedad de categorías de 0 a 3 (0 = sin síntomas; 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves).

En ambos estudios, las variables secundarias claves en la semana 24 incluyeron un cambio desde el momento basal en: la puntuación del escáner de TC sinusal de LMK, puntuación total de los síntomas (PTS), prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania (UPSIT, por sus siglas en inglés), pérdida diaria del olfato y cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems (SNOT-22). En el grupo de los dos estudios, se evaluó la reducción en la proporción de pacientes rescatados con corticosteroides sistémicos y/o cirugía nasosinusal, así como la mejora en el FEV₁ en el subgrupo de asma. Las variables secundarias adicionales incluyeron el Cuestionario de Control del Asma de 6 ítems (ACQ-6) en el subgrupo de asma comórbida.

Las características demográficas y basales de estos 2 estudios se proporcionan en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22: Características demográficas y basales de los estudios de RSCcPN

Parámetro	SINUS-24 (N = 276)	SINUS-52 (N = 448)
Edad media (años) (DE)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% Hombres	57,2	62,3
Duración media de la RSCcPN (años) (DE)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacientes con ≥ 1 cirugía previa (%)	71,7	58,3
Pacientes con uso de corticosteroides sistémicos en los 2 años anteriores (%)	64,9	80,1
PPN ^a media bilateral endoscópica (DE), rango 0 - 8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Puntuación ^a media de la congestión nasal (CN) (DE), rango 0 - 3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Puntuación ^a total media de la TC sinusal de LMK (DE), rango 0 - 24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Puntuación ^a media de la prueba del olfato (UPSIT) (DE), rango 0 - 40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Puntuación ^a media de la pérdida del olfato (AM), (DE) rango 0 - 3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Puntuación ^a total media SNOT-22 (DE), rango 0 - 110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Escala ^a media de gravedad de la rinosinusitis (EVA), (DE) 0 - 10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Media de eosinófilos en sangre (células/ μ l) (DE)	437 (333)	431 (353)

Media de IgE total UI/ml (DE)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
% Global de historia clínica atópica (enfermedad inflamatoria tipo 2)	75,4 %	82,4 %
Asma (%)	58,3	59,6
Media en el FEV ₁ (l) (DE)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Media en el porcentaje predicho en el FEV ₁ (%) (DE)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Puntuación ^a media ACQ-6 (DE)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
ERE-AINE (%)	30,4	26,8

^a Las puntuaciones más altas indican una gravedad mayor de la enfermedad, excepto la UPSIT donde las puntuaciones más altas indican una gravedad menor de la enfermedad; DE = desviación estándar; AM = antes del mediodía; PPN = puntuación de pólipos nasales; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems; EVA = escala visual analógica; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ACQ-6 = Cuestionario de Control del Asma de 6 ítems; ERE-AINE = aspirina/enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorio no esteroideo

Respuesta clínica (SINUS-24 y SINUS-52)

Los resultados de las variables primarias y secundarias en los estudios de RSCcPN se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23: Resultados de las variables primarias y secundarias en los ensayos de RSCcPN

	SINUS-24					SINUS-52				
	Placebo (n = 133)		Dupilumab 300 mg C2S (n = 143)		Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg C2S (n = 295)		Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
Variables primarias en la semana 24										
Puntuaciones	Media basal	Cambio medio de MC	Media basal	Cambio medio de MC		Media basal	Cambio medio de MC	Media basal	Cambio medio de MC	
PPN	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
CN	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)
Variables secundarias claves en la semana 24										
Puntuaciones	Media basal	Cambio medio de MC	Media basal	Cambio medio de MC		Media basal	Cambio medio de MC	Media basal	Cambio medio de MC	
Puntuación en el escáner de TC sinusal de LMK	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)
Puntuación total de los síntomas	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Pérdida del olfato	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)

EVA	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)
-----	------	-------	------	-------	-------------------------	------	-------	------	-------	-------------------------

Una reducción en la puntuación indica una mejora, excepto UPSIT donde un aumento indica una mejora.

La puntuación total de los síntomas es una puntuación compuesta de gravedad que consiste en la suma de los síntomas diarios de la CN, pérdida del olfato y rinorrea anterior/posterior.

CN = congestión nasal; PPN = puntuación de pólipos nasales; LMK = puntuación total de la TC de Lund-MacKay; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems; PTS = puntuación total de los síntomas; EVA = escala visual analógica para rinosinusitis

(todos valores-p < 0,0001, nominal para EVA)

Los resultados del estudio SINUS-52 en la semana 52 se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24: Resultados de la eficacia en la semana 52 en el estudio SINUS-52

	Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg C2S (n = 150)		Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	Dupilumab 300 mg C2S – C4S (n = 145)		Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
	Media basal	Cambio medio de MC	Media basal	Cambio medio de MC		Media basal	Cambio medio de MC	
PPN	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59; -1,83)
CN	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29; -0,91)
Puntuación en el escáner de TC sinusal de LMK	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64; -4,77)
Puntuación total de los síntomas	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95; 12,57)
Pérdida del olfato	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71; -17,58)
EVA	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10; -2,81)

Una reducción en la puntuación indica una mejora, excepto UPSIT donde un aumento indica una mejora.

La puntuación total de los síntomas es una puntuación compuesta de gravedad que consiste en la suma de los síntomas diarios de la CN, pérdida del olfato y rinorrea anterior/posterior.

CN = congestión nasal; PPN = puntuación de pólipos nasales; LMK = puntuación total de la TC de Lund-MacKay; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems; PTS = puntuación total de los síntomas; EVA = escala visual analógica para rinosinusitis

(todos valores-p < 0,0001)

Se observó una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente importante en SINUS-24 con respecto a la mejora en la puntuación de PPN bilateral endoscópica en la semana 24. En el período posterior al tratamiento, cuando los pacientes estaban sin dupilumab, el efecto del tratamiento disminuyó con el tiempo (ver Figura 9a). También se observaron resultados similares en SINUS-52 tanto en la semana 24 como en la semana 52 con una mejora progresiva a lo largo del tiempo (ver Figura 9b).

Figura 9. Cambio medio de MC desde el momento basal en la puntuación de pólipos nasales (PPN) bilateral en SINUS-24 y SINUS-52 – población analizada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)

Figure 9a. SINUS-24

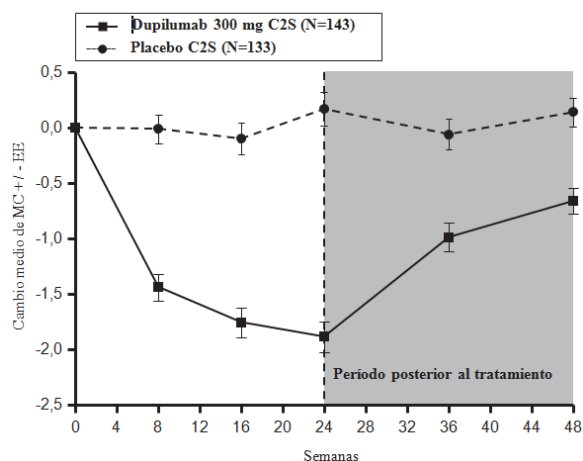
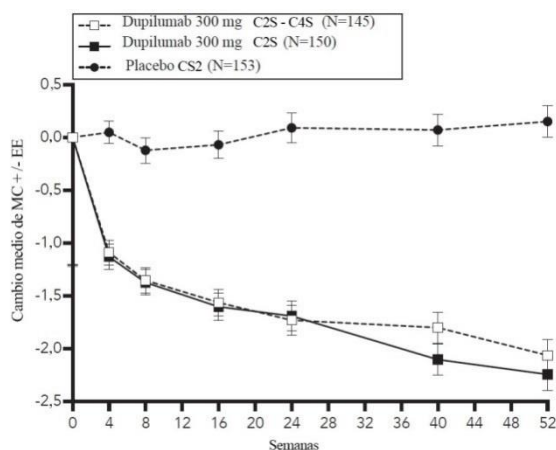


Figure 9b. SINUS-52

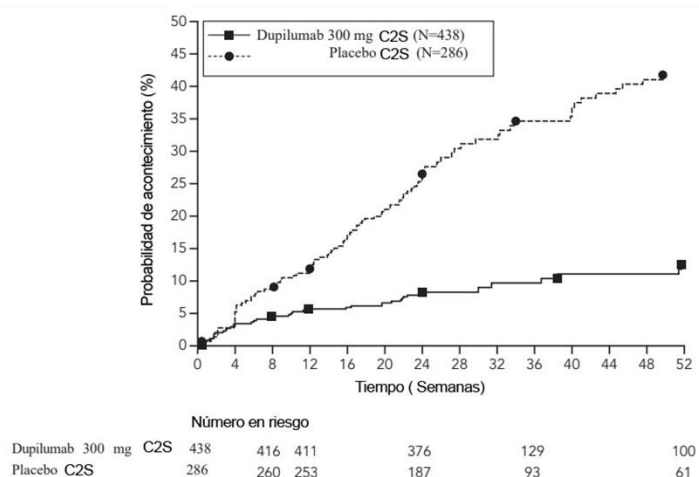


En ambos estudios, se observaron mejoras significativas en la CN y la gravedad de la pérdida del olfato diaria ya en la primera evaluación en la semana 4. La diferencia media de los MC para la CN en la semana 4 en el grupo de dupilumab *versus* placebo fue de -0,41 (IC del 95 %: -0,52; -0,30) en SINUS-24 y de -0,37 (IC del 95 %: -0,46; -0,27) en SINUS-52. La diferencia media de los MC para la pérdida del olfato en la semana 4 en el grupo de dupilumab *versus* placebo fue de -0,34 (IC del 95 %: -0,44; -0,25) en SINUS-24 y de -0,31 (IC del 95%: -0,41; -0,22) en SINUS-52. Se observó una reducción en la proporción de pacientes con anosmia en SINUS-24 y SINUS-52. En el momento basal, del 74 % al 79 % de los pacientes tenían anosmia, que se redujo al 24 % en SINUS-24 y al 30 % en SINUS-52 en la semana 24, en comparación con ningún cambio en el placebo. La mejora en el flujo inspiratorio pico nasal (NPIF, por sus siglas en inglés) se observó en SINUS-24 y SINUS-52 en la semana 24. La diferencia media de los MC en el grupo de dupilumab *versus* placebo fue de 40,4 l/min (IC del 95 %: 30,4; 50,4) y de 36,6 l/min (IC del 95 %: 28,0; 45,3), respectivamente.

Entre los pacientes con puntuación en la EVA de rinosinusitis > 7 en el momento basal, un porcentaje más alto de pacientes alcanzó una EVA ≤ 7 en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (83,3 % *versus* 39,4 % en SINUS-24 y 75,0 % *versus* 39,3 % en SINUS-52) en la semana 24.

En el análisis agrupado prespecificado y ajustado para multiplicidad de los dos estudios, el tratamiento con dupilumab dió lugar a una reducción significativa del uso de corticosteroides sistémicos y de la necesidad de cirugía nasosinusal *versus* placebo (HR de 0,24; IC del 95 %: 0,17; 0,35) (ver Figura 10). La proporción de pacientes que requirieron corticosteroides sistémicos se redujo en un 74 % (HR de 0,26; IC del 95 %: 0,18; 0,38). El número total de ciclos de corticosteroides sistémicos por año se redujo en un 75 % (RR de 0,25; IC del 95 %: 0,17; 0,37). La media de la dosis total prescrita individual anualizada de corticosteroides sistémicos (en mg) durante el período de tratamiento fue un 71 % menor en el grupo de dupilumab agrupado en comparación con el grupo de placebo agrupado (60,5 [531,3] mg *versus* 209,5 [497,2] mg, respectivamente). La proporción de pacientes que requirieron cirugía se redujo en un 83 % (HR de 0,17; IC del 95 %: 0,07; 0,46).

Figura 10: Curva de Kaplan Meier de tiempo hasta el primer uso de corticosteroides sistémicos y/o la cirugía nasosinusal durante el período de tratamiento - población analizada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) [SINUS-24 y SINUS-52 agrupados]



Los efectos de dupilumab en las variables primarias de PPN y congestión nasal y la variable secundaria clave de la puntuación del escáner de tomografía computarizada (TC) sinusal de Lund MacKay (LMK) fueron consistentes en pacientes con cirugía previa y sin cirugía previa.

En pacientes con asma comórbida, se observaron mejoras significativas en el FEV₁ y el ACQ-6 en la semana 24 independientemente de los niveles basales de eosinófilos en sangre. El cambio medio de los MC agrupado desde el momento basal en el FEV₁ en la semana 24 para dupilumab 300 mg C2S fue de 0,14 *vs* -0,07 l para placebo, para una diferencia de 0,21 l (IC del 95 %: 0,13; 0,29). Además, se observaron mejoras en el FEV₁ desde la primera evaluación basal posterior, en la semana 8 en SINUS-24 y en la semana 4 en SINUS-52. Se observaron mejoras en el ACQ-6 en pacientes con asma comórbida en ambos estudios. Se definió una respuesta como una mejora en la puntuación de 0,5 o más. La diferencia media de los MC en el grupo de dupilumab *versus* placebo en la semana 24 fue de -0,76 (IC del 95 %: -1,00 a -0,51) en SINUS-24 y de -0,94 (IC del 95 %: -1,19; -0,69) en SINUS-52.

La tasa de pacientes que responden al tratamiento del ACQ-6 para dupilumab 300 mg C2S para SINUS-24 en la semana 24 fue del 56 % *versus* 28 % en placebo (relación de probabilidades 3,17; IC del 95 %: 1,65; 6,09). La tasa de pacientes que responden al tratamiento del ACQ-6 para dupilumab 300 mg C2S para SINUS-52 fue del 46 % *versus* 14 % en placebo en la semana 52 (relación de probabilidades 7,02; IC del 95 %: 3,10; 15,90).

En pacientes con ERE-AINE, los efectos de dupilumab en las variables primarias de PPN y CN y la variable secundaria clave de la puntuación del escáner de tomografía computarizada (TC) sinusal de Lund MacKay (LMK) fueron consistentes con los observados en la población global de RSCcPN.

Población pediátrica

Dermatitis atópica

La seguridad y la eficacia de dupilumab se han establecido en adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave en el estudio AD-1526 que incluyó a 251 adolescentes. La seguridad y la eficacia de dupilumab se han establecido en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave en el estudio AD-1652 que incluyó a 367 pacientes pediátricos. El uso está respaldado por el estudio AD-1434, que incluyó pacientes que habían completado el estudio AD-1526 (136 con dermatitis atópica moderada y 64 con dermatitis atópica grave en el

momento de la inclusión en el estudio AD-1434) y pacientes que habían completado el estudio AD-1652 (110 con dermatitis atópica moderada y 72 con dermatitis atópica grave en el momento de la inclusión en el estudio AD-1434). La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los niños de 6 a 11 años, los adolescentes y los pacientes adultos con dermatitis atópica (ver sección 4.8). No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 6 años con dermatitis atópica.

Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio QUEST y recibieron 200 mg (N = 21) o 300 mg (N = 18) de dupilumab (o un placebo equivalente de 200 mg [N = 34] o 300 mg [N = 34]) cada dos semanas. La eficacia con respecto a las exacerbaciones del asma graves y la función pulmonar se observó tanto en adolescentes como en adultos. Tanto para las dosis de 200 mg como de 300 mg cada dos semanas, se observaron mejoras significativas en el FEV₁ (cambio medio de los MC desde el momento basal hasta la semana 12) (0,36 l y 0,27 l, respectivamente). Para la dosis de 200 mg cada dos semanas, los pacientes tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con la de los adultos. El perfil de seguridad en adolescentes fue generalmente similar al de los adultos.

Un total de 89 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se incluyeron en el estudio a largo plazo abierto (TRAVERSE). En este estudio, la eficacia medida como una variable secundaria, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas.

Un total de 408 niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg C2S y 200 mg C2S. La eficacia de dupilumab 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años se extrapola a partir de la eficacia de 100 mg y 200 mg C2S en VOYAGE y 200 mg y 300 mg C2S en adultos y adolescentes (QUEST). Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE podían participar en el estudio de extensión abierto (EXCURSION). Dieciocho pacientes (≥ 15 kg a < 30 kg) de 365 pacientes fueron expuestos a 300 mg C4S en este estudio, y el perfil de seguridad fue similar al observado en VOYAGE. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos < de 6 años con asma.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dupilumab en uno o más grupos de la población pediátrica en dermatitis atópica y asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con dupilumab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de poliposis nasal (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de dupilumab es similar en pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN.

Absorción

Después de una dosis única por vía subcutánea (s.c.) de 75-600 mg de dupilumab a adultos, el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero ($t_{m\acute{a}x}$) fue 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab tras una dosis s.c. es similar entre pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN, con un rango entre el 61 % y el 64 %, determinada por un análisis farmacocinético (FC) de la población.

Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg cada dos semanas o la dosis de 300 mg cada dos semanas sin una dosis de carga. En los ensayos clínicos, la media \pm DE de

las concentraciones mínimas en estado estacionario osciló entre $69,2 \pm 36,9$ µg/ml y $80,2 \pm 35,3$ µg/ml para la dosis de 300 mg y entre $29,2 \pm 18,7$ y $36,5 \pm 22,2$ µg/ml para la dosis de 200 mg administradas cada dos semanas a adultos.

Distribución

Mediante el análisis FC de la población se estimó un volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 4,6 l, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el aparato circulatorio.

Biotransformación

No se llevaron a cabo estudios específicos del metabolismo porque dupilumab es una proteína. Se espera que dupilumab se degrade a pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

La eliminación de dupilumab está mediada paralelamente a través de las vías lineales y no lineales. En concentraciones más altas, la eliminación de dupilumab ocurre principalmente a través de una vía proteolítica no saturable, mientras que en concentraciones más bajas, predomina la eliminación no lineal saturable de IL-4R α mediada por células diana. Después de la última dosis en estado estacionario, la mediana del tiempo transcurrido para reducir las concentraciones de dupilumab por debajo del límite inferior de detección, estimado mediante el análisis FC de la población, fue de 6-7 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg C4S, 9 semanas para el grupo de dupilumab 200 mg C2S, 10-11 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg C2S y de 13 semanas para el de 300 mg CS.

Linealidad/No linealidad

Debido al aclaramiento no lineal, la exposición a dupilumab, medida por el área bajo la curva de concentración-tiempo, aumenta con la dosis, en mayor cantidad que la forma proporcional, tras dosis únicas s.c. de 75-600 mg.

Poblaciones especiales

Sexo

El sexo no se encuentra asociado a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población.

Pacientes de edad avanzada

De los 1.472 pacientes con dermatitis atópica expuestos a dupilumab en un estudio de ajuste de dosis en fase 2 o en estudios controlados con placebo en fase 3, un total de 67 pacientes eran mayores de 65 años. Aunque no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes adultos de menor y mayor edad con dermatitis atópica, el número de pacientes mayores de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

La edad no se encuentra asociada a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población. Sin embargo, en este análisis solo se incluyó a 61 pacientes mayores de 65 años.

De los 1.977 pacientes con asma expuestos a dupilumab, un total de 240 pacientes tenían 65 años o más y 39 pacientes tenían 75 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población global del estudio.

Hubo solo 79 pacientes mayores de 65 años con RSCcPN expuestos a dupilumab, entre ellos 11 pacientes tenían 75 años o más.

Raza

La raza no se encuentra asociada a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población.

Insuficiencia hepática

No se espera que dupilumab, al ser un anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación hepática significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dupilumab.

Insuficiencia renal

No se espera que dupilumab, al ser un anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación renal significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dupilumab. El análisis FC de la población no identificó la insuficiencia renal leve o moderada como factor que ejerciera una influencia clínicamente significativa sobre la exposición sistémica de dupilumab. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dupilumab fueron más bajas en sujetos con mayor peso corporal sin que ello supusiera un impacto significativo en la eficacia. Solo hubo 6 pacientes expuestos a dupilumab con peso corporal ≥ 130 kg en los estudios clínicos de RSCcPN.

Población pediátrica

Dermatitis atópica

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 6 años) o con peso corporal < 15 kg con dermatitis atópica.

Para los adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica que reciben una dosis cada dos semanas (C2S) de 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg), la \pm DE media de la concentración de dupilumab en estado estacionario fue de $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

Para los niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica que reciben una dosis cada cuatro semanas (C4S) de 300 mg (≥ 15 kg) en AD-1652, la media \pm DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. En la semana 16 en AD-1434, en niños de 6 a 11 años que iniciaron la dosificación cada cuatro semanas (C4S) con 300 mg (≥ 15 kg), y cuya dosis se aumentó a una dosificación cada dos semanas (C2S) de 200 mg (≥ 15 kg a < 60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg), la media \pm DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. Para los niños de 6 a 11 años que reciben 300 mg C4S, las dosis iniciales de 300 mg en los días 1 y 15 producen una exposición en estado estacionario similar a una dosis inicial de 600 mg en el día 1, según las simulaciones FC.

Asma

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< de 6 años) con asma.

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST. La media \pm DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario de dupilumab fueron de $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ y $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, para 300 mg o 200 mg administrados cada dos semanas. No se observó diferencia farmacocinética relacionada con la edad en los pacientes adolescentes después de la corrección del peso corporal.

En el estudio VOYAGE, se investigó la farmacocinética de dupilumab en 270 pacientes con asma de moderada a grave tras la administración subcutánea de 100 mg C2S (para 91 niños con un peso < 30 kg) o 200 mg C2S (para 179 niños con un peso ≥ 30 kg). El volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 3,7 l se estimó mediante el análisis FC de la

población. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 12. La media \pm DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ y $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. La simulación de una dosis subcutánea de 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años con un peso corporal de ≥ 15 kg a < 30 kg y de ≥ 30 kg a < 60 kg dio lugar a concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario similares a las concentraciones observadas de 200 mg C2S (≥ 30 kg) y 100 mg C2S (< 30 kg), respectivamente. Además, la simulación de una dosis subcutánea de 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años con un peso corporal de ≥ 15 kg a < 60 kg dio lugar a concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario similares a las que demostraron ser eficaces en adultos y adolescentes. Después de la última dosis en estado estacionario, la mediana del tiempo transcurrido hasta que las concentraciones de dupilumab disminuyeron por debajo del límite inferior de detección, calculado mediante el análisis FC de la población, fue de 14 a 18 semanas para 100 mg C2S, 200 mg C2S o 300 mg C4S.

RSCcPN

La RSCcPN normalmente no ocurre en niños. No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 18 años) con RSCcPN.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas (incluidas las variables de farmacología de seguridad) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se ha evaluado el potencial mutagénico de dupilumab; sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren ni el ADN ni los cromosomas.

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con dupilumab. Una evaluación de los datos disponibles relacionados con la inhibición de IL-4R α y los datos de toxicología en animales con anticuerpos sustitutos no indican un aumento del potencial carcinogénico de dupilumab.

Durante un estudio de toxicología reproductiva realizado en monos, utilizando un anticuerpo sustituto específico para IL-4R α de monos, no se observaron anomalías fetales en las dosis que saturan la IL-4R α .

Un estudio de desarrollo mejorado pre y posnatal no reveló efectos adversos en animales en estado de gestación ni en su descendencia hasta los 6 meses después del parto/nacimiento.

Los ensayos de fertilidad realizados en ratones macho y hembra usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α no mostraron alteración de la fertilidad (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

arginina hidrocloreuro
histidina
polisorbato 80 (E433)
acetato de sodio trihidrato
ácido acético glacial (E260)
sacarosa
agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Si es necesario, las jeringas precargadas o las plumas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si el envase necesita sacarse de la nevera de forma permanente, se debe registrar la fecha de retirada de la nevera en el envase exterior. Después de sacarlo de la nevera, Dupixent se debe utilizar en los 14 días siguientes o desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 2 ml en una jeringa precargada de vidrio transparente siliconizado tipo 1 con o sin protector de aguja, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2").

Tamaño de envase:

- 1 jeringa precargada
- 2 jeringas precargadas
- Envase múltiple que contiene 3 jeringas precargadas (3 envases de 1)
- Envase múltiple que contiene 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 2 ml en una jeringa de vidrio transparente siliconizado tipo 1 en una pluma precargada, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2").

La pluma precargada está disponible ya sea con un capuchón redondo y una ventana de visualización ovalada rodeada por una flecha, o con un capuchón cuadrado con bordes y una ventana de visualización ovalada sin flecha.

Tamaño de envase:

- 1 pluma precargada
- 2 plumas precargadas
- 3 plumas precargadas
- 6 plumas precargadas
- Envase múltiple que contiene 6 plumas precargadas (2 envases de 3)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de retirar la jeringa precargada o la pluma precargada de 300 mg de la nevera, se debe permitir alcanzar la temperatura ambiente hasta 25 °C esperando 45 minutos antes de inyectar Dupixent.

La jeringa precargada o la pluma precargada no se debe exponer al calor o a la luz solar directa y no se debe agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Después de usar, ponga la jeringa precargada o la pluma precargada en un contenedor para desechar objetos punzantes y debe deshacerse de él de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/001
EU/1/17/1229/002
EU/1/17/1229/003
EU/1/17/1229/004
EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/007
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/019
EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026
EU/1/17/1229/027
EU/1/17/1229/028

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 septiembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dupilumab 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada de un solo uso contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante en las células de Ovario de Hámster Chino (OHC).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución estéril transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, sin partículas visibles, con un pH de aproximadamente 5,9.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dermatitis atópica

Adultos y adolescentes

Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

Niños de 6 a 11 años

Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

Asma

Adultos y adolescentes

Dupixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de

mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), ver sección 5.1, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Niños de 6 a 11 años

Dupilumab está indicado en niños de 6 a 11 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), ver sección 5.1, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado dupilumab (ver sección 4.1).

Posología

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Adolescentes (de 12 a 17 años)

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adolescentes de 12 a 17 años se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300 mg cada 4 semanas (C4S)*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

* La dosis se puede aumentar a 200 mg C2S en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

Dupilumab se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

Asma

Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de dupilumab para adultos y adolescentes (a partir de 12 años) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg), seguida de 200 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.
- Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 3.

Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con asma

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S)
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S)
60 kg o más	200 mg cada dos semanas (C2S)

Para pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma y dermatitis atópica comórbida grave, según la indicación aprobada, se debe seguir la dosis recomendada en la Tabla 2.

Los pacientes que reciben corticosteroides orales concomitantes pueden reducir su dosis de esteroides una vez que se produce una mejora clínica con dupilumab (ver sección 5.1). Las reducciones de esteroides se deben realizar gradualmente (ver sección 4.4).

Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar la necesidad de un tratamiento continuo al menos durante un año, según lo determine la evaluación del médico sobre el nivel de control del asma del paciente.

Dosis olvidada

Si se ha olvidado una dosis, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible. A continuación, la dosificación se debe seguir según la pauta establecida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Peso corporal

No se recomienda un ajuste de dosis según el peso corporal en pacientes con asma a partir de 12 años o en adultos con dermatitis atópica (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con dermatitis atópica menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con un peso corporal < 15 kg (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con asma grave menores de 6 años (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía subcutánea

La pluma precargada de dupilumab no está diseñada para su uso en niños menores de 12 años. Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica y/o asma, la jeringa precargada de dupilumab es la presentación adecuada para su administración a esta población.

Dupilumab se administra por inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien le administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo.

Para la dosis inicial de 400 mg, administrar dos inyecciones consecutivas de 200 mg en diferentes lugares de inyección.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. No se debe inyectar dupilumab en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices.

Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar dupilumab o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores reciben la formación adecuada sobre la preparación y administración de dupilumab antes de su uso de acuerdo con las Instrucciones de Uso (IDU) al final del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Exacerbaciones agudas de asma

No se debe usar dupilumab para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. No se debe usar dupilumab para tratar el broncoespasmo agudo o la crisis asmática.

Corticosteroides

No se deben interrumpir bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados tras iniciar el tratamiento con dupilumab. Las reducciones en la dosis de corticosteroide, si es apropiado, deben ser graduales y se deben realizar bajo la supervisión directa de un médico. La reducción de la dosis de corticosteroide se puede asociar con síntomas sistémicos de retirada y/o desenmascarar situaciones previamente suprimidas por la terapia corticosteroide sistémica.

Los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 se pueden suprimir con el uso de corticosteroides sistémicos. Esto se debe tener en cuenta para determinar el estado tipo 2 en pacientes que toman corticosteroides orales (ver sección 5.1).

Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica (inmediata o retardada), se debe suspender inmediatamente la administración de dupilumab e iniciar un tratamiento apropiado. Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero. Han ocurrido reacciones anafilácticas y de angioedema desde minutos después de la inyección de dupilumab hasta siete días después de la misma (ver sección 4.8).

Enfermedades eosinofílicas

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangéitits (GEPA) en pacientes adultos tratados con dupilumab que participaron en el programa de desarrollo del asma. Se han notificado casos de vasculitis compatible con GEPA con dupilumab y placebo en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. Los médicos deben estar atentos a la erupción vasculítica, el empeoramiento de los síntomas pulmonares, las complicaciones cardíacas y/o neuropatía que se presenten en sus pacientes con eosinofilia. Los pacientes que reciben tratamiento para el asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangéitits, enfermedades que a menudo se tratan con terapia con corticosteroides sistémicos. Estos acontecimientos generalmente, pero no siempre, se pueden asociar con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Infeción helmíntica

Los pacientes con infecciones helmínticas conocidas se excluyeron de la participación en los estudios clínicos. Dupilumab puede influir en la respuesta inmune contra las infecciones helmínticas mediante la inhibición de la señalización de IL-4/IL-13. Antes de iniciar el tratamiento con dupilumab, se debe tratar a los pacientes con infecciones helmínticas previas. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con dupilumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento con dupilumab hasta que se resuelva la infección. Se notificaron casos de enterobiasis en niños de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo del asma pediátrico (ver sección 4.8).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

Se han notificado acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis con dupilumab, principalmente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes notificaron alteraciones visuales (p. ej. visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis (ver sección 4.8).

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen la aparición o el empeoramiento de nuevos síntomas oculares a su profesional sanitario. Los pacientes tratados con dupilumab que desarrollan conjuntivitis que no se resuelve tras el tratamiento estándar o signos y síntomas que

sugieren queratitis, se deben someter a un examen oftalmológico, según corresponda (ver sección 4.8).

Pacientes con dermatitis atópica o RSCcPN con asma comórbida

Los pacientes que reciben dupilumab para la dermatitis atópica de moderada a grave o RSCcPN grave y que también tienen asma comórbida no deben ajustar o interrumpir sus tratamientos de asma sin consultar con sus médicos. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con asma comórbida después de la interrupción de dupilumab.

Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con dupilumab, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna Tdap y la vacuna meningocócica de polisacárido (ver sección 4.5). Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con dupilumab.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 200 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las respuestas inmunes a la vacunación se evaluaron en un estudio en el que los pacientes con dermatitis atópica se trataron una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, los pacientes fueron vacunados con una vacuna Tdap (dependiente de células T), y una vacuna meningocócica de polisacárido (independiente de células T) y las respuestas inmunes se evaluaron 4 semanas más tarde. Las respuestas de anticuerpos tanto para la vacuna contra el tétanos como para la vacuna meningocócica de polisacárido fueron similares en los pacientes tratados con dupilumab y los tratados con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas muertas y dupilumab en el estudio.

Por lo tanto, los pacientes que reciben dupilumab pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o muertas. Para información sobre vacunas vivas ver sección 4.4.

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética (FC) de los sustratos del CYP. Los datos recogidos de este estudio no indicaron efectos clínicamente relevantes de dupilumab sobre la actividad del CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

No se espera un efecto del dupilumab en la FC de los medicamentos administrados conjuntamente. Según el análisis de la población, los medicamentos frecuentemente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Solamente se debe utilizar dupilumab durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dupilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dupilumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral y eosinofilia. Se han notificado casos raros de enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero, reacción anafiláctica y queratitis ulcerosa (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Dupilumab se estudió en 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. En los estudios controlados pivotaes participaron 4.206 pacientes que recibieron dupilumab y 2.326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado.

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y/o ámbito poscomercialización según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Lista de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Conjuntivitis* Herpes oral*
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Eosinofilia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes Raras	Angioedema# Reacción anafiláctica Enfermedad del suero Reacción tipo enfermedad del suero
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes Poco frecuentes Raras	Conjuntivitis alérgica* Queratitis*# Blefaritis*† Prurito ocular*† Ojo seco*† Queratitis ulcerosa*†#
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Erupción facial#
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Artralgia#
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón)

* Los trastornos oculares y el herpes oral se produjeron predominantemente en los estudios de dermatitis atópica.

† Las frecuencias para prurito ocular, blefaritis y ojo seco fueron frecuentes y la queratitis ulcerosa fue poco frecuente en los estudios de dermatitis atópica.

A partir de informes de poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero después de la administración de dupilumab (ver sección 4.4).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

La conjuntivitis y queratitis se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab en comparación con placebo en los estudios de dermatitis atópica. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se fueron recuperando durante el período de tratamiento. En el estudio de dermatitis atópica OLE a largo plazo (AD-1225) a 3 años, las tasas respectivas de conjuntivitis y queratitis se mantuvieron similares a las del grupo de dupilumab en los estudios de dermatitis atópica controlados con placebo. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Entre los pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue mayor en dupilumab que en placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN (ver sección 4.4).

Eccema herpético

En los estudios con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica en adultos de 16 semanas de duración, se notificó eccema herpético en < 1 % de los pacientes en los grupos de dupilumab y en < 1 % de los pacientes en el grupo placebo. En el estudio de dupilumab + CET de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas de duración, se notificó eccema herpético en el

0,2 % de los pacientes en el grupo de dupilumab + CET y en el 1,9 % de los pacientes en el grupo placebo + CET. Estas tasas se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Eosinofilia

Los pacientes tratados con dupilumab tuvieron un mayor aumento inicial medio respecto al inicio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron hasta cerca de los niveles basales durante el tratamiento del estudio y regresaron al valor basal durante el estudio de seguridad de extensión abierto para el asma (TRAVERSE). Los niveles medios de eosinófilos en sangre disminuyeron por debajo del valor basal en la semana 20 y se mantuvieron hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/ μl) en < 2 % de los pacientes tratados con dupilumab y en $< 0,5$ % en los pacientes tratados con placebo (estudios SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 y SINUS-52) (ver sección 4.4).

Infecciones

En los estudios clínicos con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica en adultos de 16 semanas de duración, se notificaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab. En el estudio CHRONOS de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con dupilumab. Las tasas de infecciones graves se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,4 % de los pacientes tratados con placebo.

No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de RSCcPN. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y el 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Las respuestas de los anticuerpos-antifármaco (AAF) no afectaron por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab.

Aproximadamente el 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron dupilumab 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron AAF a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 2 % presentaron anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 200 mg C2S o 300 mg C4S durante 16 semanas y pacientes (de 6 a 11 años) con asma que recibieron dupilumab 100 mg C2S o 200 mg C2S durante 52 semanas. Se observaron respuestas AAF similares en pacientes adultos con dermatitis atópica tratados con dupilumab hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Aproximadamente el 16 % de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 300 mg o 200 mg C2S durante 16 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab;

aproximadamente el 3 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 5 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron dupilumab 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 4 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 4 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad o población, aproximadamente del 2 % al 4 % de los pacientes en los grupos placebo fueron positivos para anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuesta AAF persistente y aproximadamente el 1 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Menos del 1 % de los pacientes que recibieron dupilumab a las pautas posológicas autorizadas presentó títulos elevados de respuestas AAF que se asociaron con una exposición y eficacia reducidas. Además, un paciente presentó la enfermedad del suero, y otro una reacción tipo enfermedad del suero (< 0,1 %), que se asociaron a títulos elevados de AAF (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Dermatitis atópica

La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes seguido hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST de 52 semanas. El perfil de seguridad observado fue similar al de los adultos.

La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en 89 pacientes adolescentes que se incluyeron en un estudio de extensión abierto con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos hasta 96 semanas. El perfil de seguridad de dupilumab en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave (VOYAGE), se notificó la reacción adversa adicional de enterobiasis en el 1,8 % (5 pacientes) en los grupos de dupilumab y en ninguno en el grupo placebo. Todos los casos de enterobiasis fueron de leves a moderados y los pacientes se recuperaron con tratamiento antihelmíntico sin interrupción del tratamiento con dupilumab.

En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave, se notificó eosinofilia (eosinófilos en sangre $\geq 3\ 000$ células/ μl o que el investigador consideró un acontecimiento adverso) en el 6,6 % de los grupos de dupilumab y el 0,7 % en el grupo de placebo. La mayoría de los casos de eosinofilia fueron de leves a moderados y no se asociaron con síntomas clínicos. Estos casos fueron transitorios, disminuyeron con el tiempo y no provocaron la interrupción del tratamiento con dupilumab.

Seguridad a largo plazo

Dermatitis atópica

El perfil de seguridad de dupilumab + CET (CHRONOS) en pacientes adultos con dermatitis atópica hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16. La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 6 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de

seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526 y AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab observado en niños y adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

En un estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés), multicéntrico de fase 3 (AD-1225), se evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de dupilumab en 2 677 adultos con DA de moderada a grave expuestos a dosis semanales de 300 mg (99,7 %), incluidos 347 que completaron al menos 148 semanas del estudio. El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta 3 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de dupilumab observado en estudios controlados.

Asma

El perfil de seguridad de dupilumab en el estudio de seguridad a largo plazo de 96 semanas (TRAVERSE) fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotales de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

RSCcPN

El perfil de seguridad de dupilumab en adultos con RSCcPN hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay tratamiento específico para la sobredosis con dupilumab. En caso de sobredosis, controlar al paciente por cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH05

Mecanismo de acción

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4R α / γ c), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores en la inflamación tipo 2 presente tanto en la dermatitis atópica como en el asma. El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab disminuye muchos de los mediadores de la inflamación tipo 2.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos de dermatitis atópica, el tratamiento con dupilumab se asoció a descensos, respecto al nivel basal, de las concentraciones de biomarcadores de la inmunidad de tipo 2, tales como la quimiocina regulada y activada del timo (*thymus and activation-regulated*

chemokine, TARC/CCL17), la inmunoglobulina E (IgE) total en suero y la IgE específica de alérgenos en suero. Se observó una disminución de la lactato deshidrogenasa (LDH), un biomarcador asociado a la actividad y la gravedad de la DA, con el tratamiento con dupilumab en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

En pacientes adultos y adolescentes con asma, el tratamiento con dupilumab en relación con placebo disminuyó notablemente la FeNO y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, la IgE total, la IgE específica de alérgenos, la TARC y la periostina, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos. Estas disminuciones en los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 fueron comparables para las pautas posológicas de 200 mg C2S y 300 mg C2S. En pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma, el tratamiento con dupilumab en relación con placebo disminuyó notablemente la FeNO y las concentraciones circulantes de la IgE total, la IgE específica de alérgenos y la TARC, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos. Estos marcadores estuvieron cerca de la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, a excepción de la IgE que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron a lo largo del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad en dermatitis atópica

Adolescentes con dermatitis atópica (de 12 a 17 años)

La eficacia y seguridad de dupilumab en monoterapia en pacientes adolescentes se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1526) en 251 pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave definida por una puntuación ≥ 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador (*Investigator's Global Assessment*, IGA) en la evaluación global de las lesiones de la DA en una escala de gravedad de 0 a 4, una puntuación ≥ 16 en el Índice de gravedad y localización del eccema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) en una escala de 0 a 72 y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 10 %. Los pacientes aptos incluidos en este estudio habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica.

Los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de dupilumab 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) el día 1, seguida de 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) para pacientes con un peso basal de < 60 kg o una dosis inicial de dupilumab 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) para pacientes con un peso basal de ≥ 60 kg; 2) una dosis inicial de dupilumab 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg cada 4 semanas (C4S) independientemente del peso corporal basal; o 3) placebo equivalente. Dupilumab se administró mediante inyección subcutánea (s.c.). A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron un tratamiento de rescate. Se consideró que este grupo de pacientes no respondió al tratamiento.

En este estudio, la edad media fue de 14,5 años, el peso medio fue de 59,4 kg, el 41,0 % eran mujeres, el 62,5 % eran de raza blanca, el 15,1 % eran asiáticos y el 12,0 % eran de raza negra. Al inicio del estudio, el 46,2 % de los pacientes tenían una puntuación IGA basal de 3 (DA moderada), el 53,8 % de los pacientes presentaban una IGA basal de 4 (DA grave), la afectación media de la superficie corporal (SC) fue del 56,5 % y el 42,4 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos. También al inicio, la puntuación media del Índice de gravedad y localización del eccema (EASI) fue de 35,5, el promedio semanal basal de prurito en la Escala de Valoración Numérica (*Numerical Rating Scale*, NRS) fue de 7,6, la puntuación media basal en la escala de puntuación de la dermatitis atópica (*SCORing Atopic Dermatitis*, SCORAD) fue de 70,3, la puntuación media basal de la Medición del eccema orientada al paciente (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) fue de 21,0 y la media basal del Índice de calidad de vida dermatológica en niños (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) fue de 13,6. En general, el 92,0 % de los pacientes tenían al menos una enfermedad alérgica comórbida; el 65,6 % tenían rinitis alérgica, el 53,6 % tenía asma y el 60,8 % tenía alergias alimentarias.

La variable coprimaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) o una reducción de al menos 2 puntos y la proporción de pacientes con EASI-75 (una mejora de al menos el 75 % en la EASI), desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron la proporción de sujetos con EASI-50 o EASI-90 (una mejora de al menos el 50 % o el 90 % en la EASI desde el momento basal, respectivamente), una disminución del picor, medida por la NRS del prurito, y el porcentaje de cambio en la escala SCORAD desde el momento basal hasta la semana 16. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal hasta la semana 16 en las puntuaciones POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

Los resultados de la eficacia en la semana 16 para el estudio de la dermatitis atópica en adolescentes se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de la eficacia de dupilumab en el estudio de la dermatitis atópica en adolescentes en la semana 16 (GAC)

	AD-1526(GAC) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) y 300 mg (≥ 60 kg) C2S
Pacientes aleatorizados	85^a	82^a
IGA de 0 o 1 ^b , % de pacientes que responden al tratamiento ^c	2,4 %	24,4 %
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	12,9 %	61,0 %
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	8,2 %	41,5 %
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	2,4 %	23,2 %
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-17,6 % (3,76)	-51,6 % (3,23)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % (3,43)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^c	4,8 %	36,6 %
SC, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-11,7 % (2,72)	-30,1 % (2,34)
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	19,7 %	60,6 %
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	9,5 %	63,4 %

^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b “Paciente que responde al tratamiento” se define como un sujeto con una IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una disminución de ≥ 2 puntos en una IGA de 0-4.

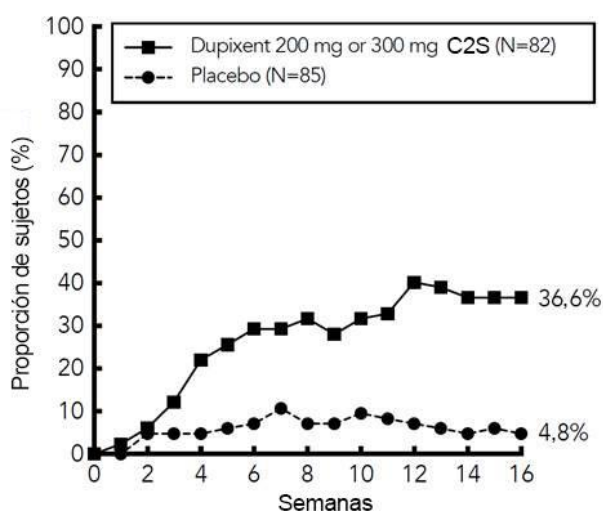
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento (58,8 % y 20,7 % en los brazos de placebo y dupilumab, respectivamente).

Todos valores-p < 0,0001

Un mayor porcentaje de pacientes aleatorizados a placebo necesitó tratamiento de rescate (corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos o inmunosupresores sistémicos no esteroideos) en comparación con el grupo de dupilumab (58,8 % y 20,7 %, respectivamente).

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab logró una rápida mejora en la NRS del prurito (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 4; p nominal < 0,001) en comparación con el placebo; y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del prurito siguió aumentando durante el periodo de tratamiento (ver Figura 1). La mejora en la NRS del prurito se produjo en conjunto con la mejora de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

Figura 1: Proporción de pacientes adolescentes con una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en el estudio AD-1526^a (GAC)^b



^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los sujetos no habían respondido a dupilumab en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

El grupo de dupilumab mejoró de forma significativa respecto a los síntomas comunicados por el paciente, el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud medidos por las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI en la semana 16 en comparación con el placebo.

La eficacia a largo plazo de dupilumab, en pacientes adolescentes con DA de moderada a grave que habían participado en ensayos clínicos previos de dupilumab, se evaluó en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este estudio sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52.

Pediátricos (de 6 a 11 años)

La eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes pediátricos concomitantemente con CET se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1652) en 367 sujetos de 6 a 11 años, con DA definida por una puntuación de 4 en la escala de IGA (escala de 0 a 4), una puntuación ≥ 21 en el EASI (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 15 %. Los pacientes aptos incluidos en este ensayo clínico habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica. La inclusión se estratificó por peso basal (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Los pacientes en el grupo de dupilumab C2S + CET con un peso basal de < 30 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en el día 1, seguida de 100 mg C2S desde la semana 2 hasta la semana 14, y los pacientes con un peso basal \geq 30 kg recibieron una dosis inicial de 400 mg en el día 1, seguida de 200 mg C2S desde la semana 2 hasta la semana 14. Los pacientes en el grupo de dupilumab C4S + CET recibieron una dosis inicial de 600 mg en el día 1, seguida de 300 mg C4S desde la semana 4 hasta la semana 12, independientemente del peso. A criterio del investigador, se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate. Se consideró que este grupo de pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondió al tratamiento.

En este estudio, la media de edad fue de 8,5 años, el peso medio fue de 29,8 kg, el 50,1 % de los pacientes eran mujeres, el 69,2 % eran de raza blanca, el 16,9 % eran de raza negra y el 7,6 % eran asiáticos. Al inicio del estudio, la afectación media de la superficie corporal (SC) fue del 57,6 % y el 16,9 % habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos no esteroideos. También al inicio, la puntuación media en el EASI fue de 37,9 y el promedio semanal de la puntuación del peor picor diario fue de 7,8 en una escala de 0-10, la puntuación media basal en la escala de SCORAD fue de 73,6, la puntuación basal de la POEM fue de 20,9 y la media basal del CDLQI fue de 15,1. En general, el 91,7 % de los sujetos tenían al menos una enfermedad alérgica comórbida; el 64,4 % tenía alergias alimentarias, el 62,7 % otras alergias, el 60,2 % tenía rinitis alérgica y el 46,7 % tenía asma.

La variable coprimaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una reducción de al menos 2 puntos y la proporción de pacientes con EASI-75 (una mejora de al menos el 75 % en el EASI), desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron la proporción de pacientes con EASI-50 y EASI-90 (una mejora de al menos el 50 % y el 90 % en el EASI desde el momento basal, respectivamente), el cambio porcentual en la puntuación EASI desde el momento basal hasta la semana 16 y una disminución del picor, medida por la NRS del prurito (\geq 4 puntos de mejora). Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal hasta la semana 16 en las puntuaciones POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

La Tabla 6 presenta los resultados por estratos de peso basal para las pautas posológicas autorizadas.

Tabla 6: Resultados de la eficacia de dupilumab con CET concomitantes en AD-1652 en la semana 16 (GAC)^a

	Dupilumab 300 mg C4S^d + CET	Placebo + CET	Dupilumab 200 mg C2S^e + CET	Placebo + CET
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	\geq 15 kg	\geq 15 kg	\geq 30 kg	\geq 30 kg
IGA de 0 o 1 ^b , % de pacientes que responden al tratamiento ^c	32,8 %	11,4 %	39,0 %	9,7 %
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	91,0 %	43,1 %	86,4 %	43,5 %
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	69,7 %	26,8 %	74,6 %	25,8 %
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	41,8 %	7,3 %	35,6 %	8,1 %
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-82,1 % (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % (3,61)	-48,3 % (3,63)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-62,4 % (2,13)	-29,8 % (2,26)	-62,7 % (3,14)	-30,7 % (3,28)

NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-54,6 % (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^c	50,8 %	12,3 %	61,4 %	12,9 %
SC, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-40,5 (1,65)	-21,7 (1,72)	-38,4 (2,47)	-19,8 (2,50)
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-10,6 (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	77,3 %	38,8 %	80,8 %	35,8 %
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-13,6 (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	81,7 %	32,0 %	79,3 %	31,1 %

^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b “Paciente que responde al tratamiento” se define como un paciente con una IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”).

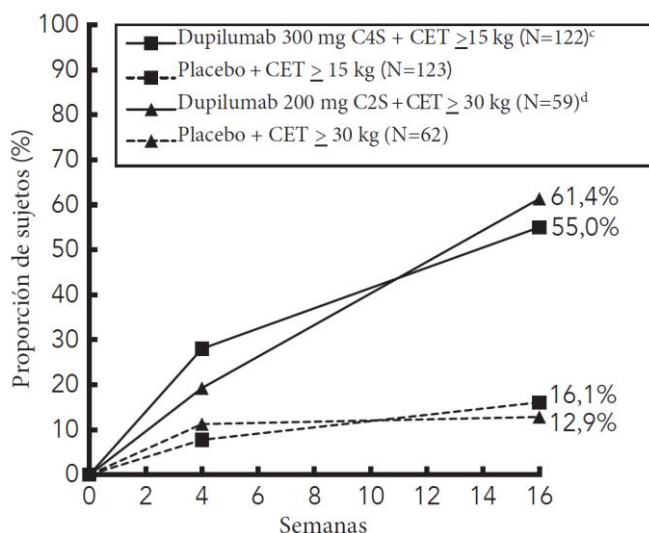
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

^d En el día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab (ver sección 5.2).

^e En el día 1, los pacientes recibieron 400 mg (peso basal ≥ 30 kg) de dupilumab.

Una proporción mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab + CET logró una mejora en la NRS del prurito en comparación con el placebo + CET (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 4). Ver Figura 2.

Figura 2: Proporción de pacientes pediátricos con una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en AD-1652^a (GAC)^b



^a En el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a dupilumab en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^b El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^c En el día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab (ver sección 5.2).

^d En el día 1, los pacientes recibieron 400 mg (peso basal ≥ 30 kg) de dupilumab.

Los grupos de dupilumab mejoraron de forma significativa respecto a los síntomas comunicados por el paciente, el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud

medidos por las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI en la semana 16 en comparación con el placebo.

La eficacia y seguridad a largo plazo de dupilumab + CET en pacientes pediátricos con dermatitis atópica de moderada a grave, que habían participado en ensayos clínicos previos de dupilumab + CET, se evaluó en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este ensayo clínico sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52. Algunos pacientes que recibieron dupilumab 300 mg C4S + CET mostraron un beneficio clínico adicional cuando se escalaron a dupilumab 200 mg C2S + CET. El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526 y AD-1652.

Adultos con dermatitis atópica

Para obtener datos clínicos en adultos con dermatitis atópica, consulte el Resumen de las Características del Producto de dupilumab 300 mg.

Eficacia clínica y seguridad en asma

El programa de desarrollo de medicamentos para el asma incluía tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con grupos paralelos y multicéntricos (DRI12544, QUEST y VENTURE) con una duración del tratamiento de 24 a 52 semanas y en los que se incluyeron un total de 2.888 pacientes (a partir de 12 años). Los pacientes se incluyeron sin requerir un nivel basal mínimo de eosinófilos en sangre u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (p. ej., FeNO o IgE). Las guías para el tratamiento del asma definen la inflamación de tipo 2 como eosinofilia ≥ 150 células/ μ l y/o FeNO ≥ 20 ppb. En DRI12544 y QUEST, los análisis del subgrupo preespecificado incluían eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l, FeNO ≥ 25 y ≥ 50 ppb.

DRI12544 fue un estudio de ajuste de dosis de 24 semanas que incluyó 776 pacientes (a partir de 18 años). Se evaluó dupilumab en comparación con placebo en pacientes adultos con asma de moderada a grave que estaban recibiendo un corticosteroide inhalado en dosis media a alta y un beta-agonista de acción prolongada. La variable primaria fue el cambio desde el momento basal hasta la semana 12 en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁, por sus siglas en inglés) (l). También se determinó la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas. Los resultados se evaluaron en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2) y en los subgrupos basándose en el recuento de eosinófilos en sangre en el momento basal.

QUEST fue un estudio de confirmación de dosis de 52 semanas que incluyó 1.902 pacientes (a partir de 12 años). Se evaluó dupilumab en comparación con placebo en 107 pacientes adolescentes y 1.795 pacientes adultos con asma persistente que estaban recibiendo un corticosteroide inhalado (CEI) en dosis media a alta y un segundo medicamento de control. Se permitió participar en este ensayo a pacientes que necesitaban un tercer medicamento de control. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 200 mg (N = 631) o 300 mg (N = 633) de Dupixent cada dos semanas (o un placebo equivalente para 200 mg (N = 317) o 300 mg (N = 321) cada dos semanas) después de una dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. Las variables primarias fueron la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación graves durante las 52 semanas del período controlado con placebo y el cambio en el FEV₁ pre broncodilatador desde el momento basal hasta la semana 12 en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2) y los subgrupos basados en el recuento basal de eosinófilos en sangre y la FeNO.

VENTURE fue un estudio de reducción de corticosteroides orales (CEO) de 24 semanas en 210 pacientes con asma sin restricciones de niveles basales de biomarcadores de tipo 2 que necesitaban corticosteroides orales (CEO) diariamente además del uso continuo de

corticosteroides inhalados en dosis altas más un medicamento de control adicional. Después de optimizar la dosis de los corticosteroides orales (CEO) durante el período de selección, los pacientes recibieron 300 mg de dupilumab (N = 103) o placebo (N = 107) una vez cada dos semanas durante 24 semanas después de haber recibido una dosis inicial de 600 mg o de placebo. Los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento de base para el asma durante el estudio; sin embargo, la dosis de CEO se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de la toma de CEO (semanas 4-20), siempre y cuando se mantuviera el asma bajo control. La variable primaria fue el porcentaje de reducción en la dosis de corticosteroide oral (CEO) evaluada en la población global, basada en la comparación de la dosis de corticosteroide oral en las semanas 20 a 24 que permitió el control del asma con la dosis de corticosteroide oral optimizada previamente (en el momento basal).

Las características demográficas y basales de estos 3 estudios se proporcionan en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7: Características demográficas y basales de los ensayos del asma

Parámetro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1.902)	VENTURE (n=210)
Edad media (años) (DE)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Mujeres	63,1	62,9	60,5
% Raza blanca	78,2	82,9	93,8
Duración del asma (años), media \pm DE	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca han fumado, (%)	77,4	80,7	80,5
Media de exacerbaciones en el año anterior \pm DE	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso de CEI en dosis alta (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ pre dosis (l) en el momento basal \pm DE	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Porcentaje medio predicho en el FEV ₁ en el momento basal (%) (\pm DE)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidad (\pm DE)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Puntuación media ACQ-5 (\pm DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntuación media AQLQ (\pm DE)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
% Global de historia clínica atópica (% DA, % PN, % RA)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Media de FeNO ppb (\pm DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de pacientes con FeNO ppb \geq 25 \geq 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Media de IgE total UI/ml (\pm DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Recuento medio basal de eosinófilos (\pm DE) células/ μ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes con EOS \geq 150 células/ μ l \geq 300 células/ μ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

CEI = corticosteroide inhalado; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ-5 = Cuestionario de Control del Asma de 5 ítems; AQLQ = Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con Asma; DA = dermatitis atópica; PN = poliposis nasal; RA = rinitis alérgica; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado; EOS = eosinófilos en sangre

^aLa población en los ensayos de asma con dupilumab incluyó pacientes con CEI en dosis media y alta. La dosis media de CEI se definió como igual a 500 µg de fluticasona o equivalente por día.

Exacerbaciones

En la población global, los sujetos en DRI12544 y QUEST que recibieron dupilumab 200 mg o 300 mg cada dos semanas presentaron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con el placebo. Hubo mayores reducciones en las exacerbaciones en los sujetos con niveles basales más elevados de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o la FeNO (Tabla 8 y Tabla 9).

Tabla 8: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l)

Tratamiento	Eosinófilos (EOS) basales en sangre							
	≥ 150 células/ μ l				≥ 300 células/ μ l			
	Exacerbaciones por Año			% reducción	Exacerbaciones por Año			% reducción
N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N		Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)		
Todas las exacerbaciones graves								
Estudio DRI12544								
Dupilumab 200 mg C2S	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg C2S	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Estudio QUEST								
Dupilumab 200 mg C2S	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^e (0,24; 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg C2S	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^a valor-p = 0,0003, ^bvalor-p = 0,0001, ^cvalor-p = 0,0116, ^dvalor-p = 0,0024, ^evalor-p < 0,0001

Tabla 9: Tasa de exacerbaciones graves en QUEST definida por subgrupos de FeNO basal

Tratamiento	Exacerbaciones por Año			% reducción
	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg C2S	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg C2S	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg C2S	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		

Dupilumab 300 mg C2S	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^a valor-p < 0,0001

En el análisis agrupado de los datos de DRI12544 y QUEST, las hospitalizaciones y/o asistencias al servicio de urgencias debido a las exacerbaciones graves se redujeron un 25,5 % y un 46,9 % con dupilumab 200 mg o 300 mg cada dos semanas, respectivamente.

Función pulmonar

Se observaron aumentos clínicos significativos en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 para DRI12544 y QUEST. Hubo mejoras mayores en el FEV₁ en los sujetos con niveles basales más altos de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o la FeNO (Tabla 10 y Tabla 11).

Las mejoras significativas en el FEV₁ se observaron a partir de la semana 2 después de la primera dosis de dupilumab para ambas dosis de 200 mg y 300 mg, y se mantuvieron hasta la semana 24 (DRI12544) y la semana 52 en QUEST (ver Figura 3).

Figura 3: Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁ (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo (eosinófilos basales ≥ 150 y ≥ 300 células/μl y FeNO ≥ 25 ppb) en QUEST

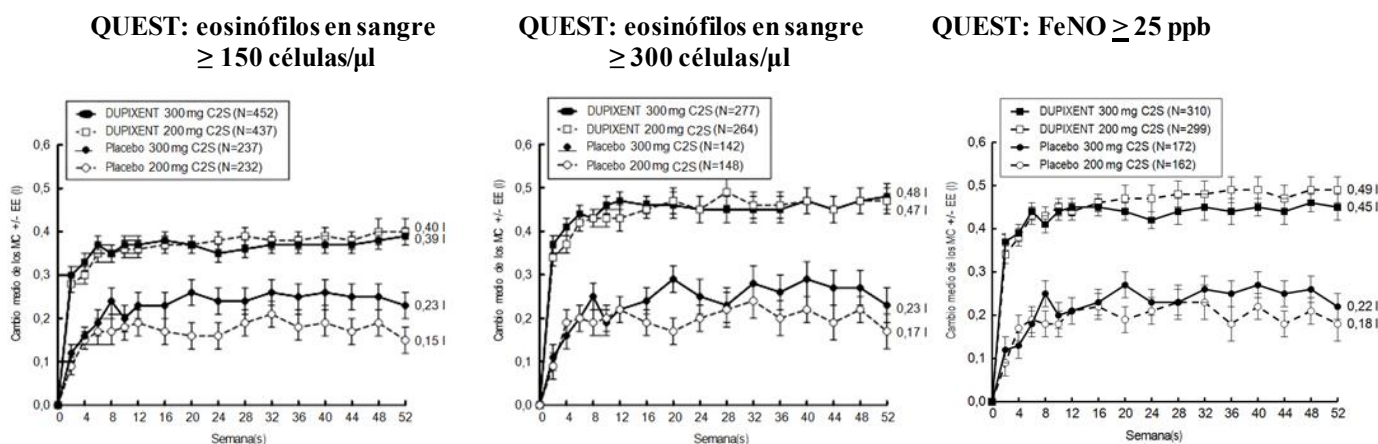


Tabla 10: Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/μl)

Tratamiento	EOS basales en sangre					
	≥ 150 células/μl			≥ 300 células/μl		
	N	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
Estudio DRI12544						
Dupilumab 200 mg C2S	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg C2S	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Estudio QUEST						

Dupilumab 200 mg C2S	437	0,36 (23,6)	0,17 ^c (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^c (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg C2S	452	0,37 (25,3)	0,15 ^c (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^c (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^a valor-p = < 0,0001, ^bvalor-p = 0,0004, ^cvalor-p = 0,0008, ^dvalor-p = 0,0063, ^evalor-p < 0,0001

Tabla 11: Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 y en la semana 52 en QUEST en subgrupos de FeNO basal

Tratamiento	N	semana 12		semana 52	
		Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg C2S	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg C2S	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg C2S	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg C2S	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^a valor-p < 0,0001

Calidad de vida/resultados comunicados por los pacientes en el asma

La tasa de respuesta a las variables secundarias preespecificadas ACQ-5 y AQLQ(S) se analizaron a las 24 semanas (DRI12544 y VENTURE) y a las 52 semanas (QUEST). La tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0-6 para ACQ-5 y de 1-7 para AQLQ(S)). Se observaron mejoras en ACQ-5 y AQLQ(S) a partir de la semana 2 y se mantuvieron durante 24 semanas en el estudio DRI12544 y 52 semanas en el estudio QUEST. Se observaron resultados similares en VENTURE. Los resultados de la tasa de pacientes que responden al tratamiento del ACQ-5 y AQLQ(S) en pacientes con biomarcadores basales elevados de inflamación de tipo 2 en la semana 52 en el estudio QUEST se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Tasas de pacientes que responden al tratamiento del ACQ-5 y AQLQ(S) en la semana 52 en QUEST

PRO	Tratamiento	EOS ≥ 150 células/μl		EOS ≥ 300 células/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg C2S	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg C2S	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg C2S	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg C2S	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Estudio de reducción de corticosteroides orales (VENTURE)

VENTURE evaluó el efecto de dupilumab en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. Las características basales se presentan en la Tabla 7. Todos los pacientes recibieron corticosteroides orales durante al menos 6 meses antes del inicio del estudio. El uso medio de corticosteroide oral en el momento basal fue de 11,75 mg en el grupo de placebo y de 10,75 mg en el grupo que recibió dupilumab.

En este ensayo de 24 semanas, las exacerbaciones del asma (definidas por el aumento temporal de la dosis administrada de corticosteroide oral durante un mínimo de 3 días) se redujeron en un 59 % en los sujetos que recibieron dupilumab en comparación con los que recibieron placebo (tasa anualizada de 0,65 y 1,60 para el grupo de dupilumab y placebo, respectivamente; relación de tasas 0,41 [IC del 95 % 0,26, 0,63]), y la mejora en el FEV₁ pre broncodilatador desde el momento basal hasta la semana 24 fue mayor en los sujetos que recibieron dupilumab en comparación con los que recibieron placebo (diferencia media de los MC para dupilumab *versus* placebo de 0,22 l [IC del 95 %: 0,09 a 0,34 l]). Los efectos sobre la función pulmonar, sobre los esteroides orales y la reducción de la exacerbación fueron similares, independientemente de los niveles basales de los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (p. ej., eosinófilos en sangre, FeNO). También se evaluaron el ACQ-5 y el AQLQ(S) en VENTURE, y mostraron mejoras similares a las obtenidas en QUEST.

Los resultados para VENTURE mediante biomarcadores basales se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Efecto de dupilumab en la reducción de la dosis de CEO, VENTURE (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l y FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS basales en sangre ≥ 150 células/ μ l		EOS basales en sangre ≥ 300 células/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg C2S N = 81	Placebo N = 69	Dupilumab 300 mg C2S N = 48	Placebo N = 41	Dupilumab 300 mg C2S N = 57	Placebo N = 57
Variable primaria (semana 24)						
Porcentaje de reducción en CEO desde el momento basal						
Media general de porcentaje de reducción desde el momento basal (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Diferencia (% [IC del 95 %]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Mediana del % reducción en la dosis diaria de CEO desde el momento basal	100	50	100	50	100	50
Porcentaje de reducción desde el momento basal						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
No hay reducción o aumento de la dosis de CEO, o abandono del estudio	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Variable secundaria (semana 24)^a						
Proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de la dosis de CEO a < 5 mg/día	77	44	84	40	79	34
Relación de probabilidades (IC del 95 %)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^a Modelo calculado por regresión logística

^b valor-p < 0,0001

^c valor-p = 0,0001

^d valor-p = 0,0002

Estudio de extensión a largo plazo (TRAVERSE)

Se evaluó la seguridad a largo plazo de dupilumab en 2.193 adultos y 89 adolescentes con asma de moderada a grave, incluidos 185 adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, que habían participado en ensayos clínicos anteriores de dupilumab (DRI12544, QUEST y VENTURE), en el estudio de extensión abierto (TRAVERSE) (ver sección 4.8). La eficacia, medida como una variable secundaria, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas. En los adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, hubo una reducción sostenida en las exacerbaciones y una mejora en la función pulmonar hasta 96 semanas, a pesar de la disminución o la interrupción de la dosis de corticosteroide oral.

Estudio pediátrico (de 6 a 11 años; VOYAGE)

La eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes pediátricos se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (VOYAGE) de 52 semanas en 408 pacientes de 6 a 11 años, con asma de moderada a grave que estaban recibiendo una dosis

media o alta de CEI y un medicamento de control o dosis altas de CEI solos. Los pacientes fueron aleatorizados a dupilumab (N = 273) o placebo equivalente (N = 135) cada dos semanas en función del peso corporal ≤ 30 kg o > 30 kg, respectivamente. La eficacia se evaluó en poblaciones con inflamación de tipo 2 definida como niveles de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb.

La variable primaria fue la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación grave durante las 52 semanas del periodo controlado con placebo y la variable secundaria clave fue el cambio desde el momento basal en el porcentaje del FEV₁ pre broncodilatador predicho en la semana 12. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal y las tasas de pacientes que responden al tratamiento en las puntuaciones del ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA.

Las características demográficas y basales para VOYAGE se proporcionan en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14: Características demográficas y basales para VOYAGE

Parámetro	EOS \geq 150 células/μl o FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS \geq 300 células/μl (N = 259)
Edad media (años) (DE)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Mujeres	34,3	32,8
% Raza blanca	88,6	87,3
Peso corporal medio (kg)	36,09	35,94
Media de exacerbaciones en el año anterior (\pm DE)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dosis de CEI (%)		
Media	55,7	54,4
Alta	43,4	44,4
FEV ₁ pre dosis (l) en el momento basal (\pm DE)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Porcentaje medio predicho en el FEV ₁ (%) (\pm DE)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% medio de reversibilidad (\pm DE)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Puntuación media ACQ-7-IA (\pm DE)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Puntuación media PAQLQ(S)-IA (\pm DE)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
% Global de historia clínica atópica (% DA; % RA)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Mediana de la IgE total UI/ml (\pm DE)	905,52 (1.140,41)	1.077,00 (1.230,83)
Media de FeNO ppb (\pm DE)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% de pacientes con FeNO ppb ≥ 20	58	64,1
Recuento medio basal de eosinófilos (\pm DE) células/ μ l	570 (380)	710 (360)

% de pacientes con EOS		
≥ 150 células/μl	94,6	0
≥ 300 células/μl	74	100

CEI = corticoesteroide inhalado; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ-7-IA = Cuestionario de control del asma de 7 ítems administrado por un entrevistador (*Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*); PAQLQ(S)-IA = Cuestionario de calidad de vida para pacientes pediátricos con asma con actividades estandarizadas administrado por un entrevistador (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities – Interviewer Administered*); DA = dermatitis atópica; RA = rinitis alérgica; EOS = eosinófilos en sangre; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado

Las exacerbaciones se definieron como el deterioro del asma que requirió el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o la hospitalización o la asistencia al servicio de urgencias debido a que el asma requirió corticosteroides sistémicos. Dupilumab redujo significativamente la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el periodo de tratamiento de 52 semanas en comparación con el placebo en la población con inflamación de tipo 2 y en la población definida por eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/μl o por FeNO basal ≥ 20 ppb. Se observaron mejoras clínicamente significativas en el porcentaje del FEV₁ pre broncodilatador predicho en la semana 12. También se observaron mejoras para el ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en la semana 24 y se mantuvieron en la semana 52. Se observaron tasas mayores de pacientes que responden al tratamiento para el ACQ-7-IA y el PAQLQ(S)-IA en comparación con placebo en la semana 24. Los resultados de eficacia para VOYAGE se presentan en la Tabla 15.

En la población con inflamación de tipo 2, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 fue de 0,22 l en el grupo de dupilumab y de 0,12 l en el grupo de placebo, con una diferencia media de MC frente a placebo de 0,10 l (IC del 95 %: 0,04, 0,16). El efecto del tratamiento se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, con una diferencia media de MC frente a placebo en la semana 52 de 0,17 l (IC del 95 %: 0,09, 0,24).

En la población definida por eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/μl, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 fue de 0,22 l en el grupo de dupilumab y de 0,12 l en el grupo de placebo, con una diferencia media de MC frente a placebo de 0,10 l (IC del 95 %: 0,03, 0,17). El efecto del tratamiento se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, con una diferencia media de MC frente a placebo en la semana 52 de 0,17 l (IC del 95 %: 0,09, 0,26).

En ambas poblaciones de eficacia primaria, hubo una rápida mejora en FEF₂₅₋₇₅ % y FEV₁/FVC (la aparición de una diferencia se observó ya en la semana 2) y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, ver Tabla 15.

Tabla 15: Tasa de exacerbaciones graves, cambio medio desde el momento basal en las tasas de pacientes que responden al tratamiento en el FEV₁, ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en VOYAGE

Tratamiento	EOS ≥ 150 células/μl o FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 células/μl			FeNO ≥ 20 ppb		
	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)
Tasa anualizada de exacerbaciones graves a lo largo de 52 semanas									

Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje del FEV₁ predicho en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje de FEF 25-75 % predicho en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97 (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁/FVC % en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 (3,08, 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA en la semana 24^a									
	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)

Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82 (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA en la semana 24^a									
	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

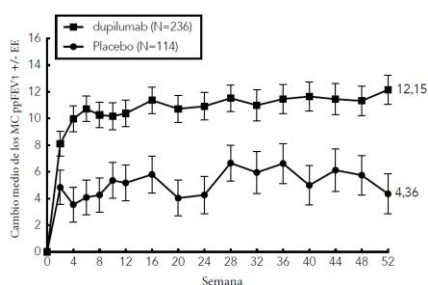
^aLa tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0 a 6 para ACQ-7-IA y de 1 a 7 para PAQLQ(S))

Se observaron mejoras significativas en el porcentaje predicho del FEV₁ ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 52 en el estudio VOYAGE.

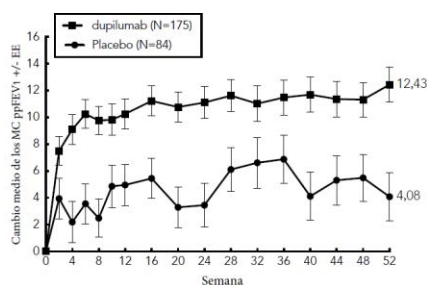
Las mejoras en el porcentaje predicho del FEV₁ a lo largo del tiempo en VOYAGE se muestran en la Figura 4.

Figura 4: Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje predicho del FEV₁ pre broncodilatador a lo largo del tiempo en VOYAGE (eosinófilos en sangre basales ≥ 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb, eosinófilos basales ≥ 300 células/ μ l y FeNO basal ≥ 20 ppb)

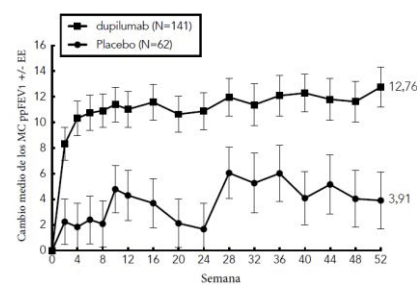
**Eosinófilos en sangre basales
 ≥ 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb**



**Eosinófilos en sangre basales
 ≥ 300 células/ μ l**



**FeNO
basal ≥ 20 ppb**



En VOYAGE, en la población con inflamación de tipo 2, el número total medio anualizado de ciclos de corticosteroides sistémicos debidos al asma se redujo en un 59,3 % en comparación con el placebo (0,350 [IC del 95 %: 0,256, 0,477] frente a 0,860 [IC del 95 %: 0,616, 1,200]). En la población definida por eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/ μ l, el número total anualizado medio de ciclos de corticosteroides sistémicos debidos al asma se redujo en un 66,0 % en comparación con el placebo (0,274 [IC del 95 %: 0,188, 0,399] frente a 0,806 [IC del 95 %: 0,563, 1,154]).

Dupilumab mejoró el estado de salud general según lo medido por la escala europea visual analógica juvenil de calidad de vida de 5 dimensiones (*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale, EQ-VAS*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de ≥ 300 células/ μ l en la semana 52;

la diferencia media de MC frente a placebo fue de 4,73 (IC del 95 %: 1,18, 8,28) y 3,38 (IC del 95 %: -0,66, 7,43), respectivamente.

Dupilumab redujo el impacto del asma del paciente pediátrico en la calidad de vida del cuidador medida por el Cuestionario de calidad de vida para cuidadores de pacientes con asma pediátrica (*Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire, PACQLQ*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de ≥ 300 células/ μl en la semana 52; la diferencia media de MC frente a placebo fue de 0,47 (IC del 95 %: 0,22, 0,72) y 0,50 (IC del 95 %: 0,21, 0,79), respectivamente.

Población pediátrica

Dermatitis atópica

La seguridad y la eficacia de dupilumab se han establecido en adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave en el estudio AD-1526 que incluyó a 251 adolescentes. La seguridad y la eficacia de dupilumab se han establecido en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave en el estudio AD-1652 que incluyó a 367 pacientes pediátricos. El uso está respaldado por el estudio AD-1434, que incluyó pacientes que habían completado el estudio AD-1526 (136 con dermatitis atópica moderada y 64 con dermatitis atópica grave en el momento de la inclusión en el estudio AD-1434) y pacientes que habían completado el estudio AD-1652 (110 con dermatitis atópica moderada y 72 con dermatitis atópica grave en el momento de la inclusión en el estudio AD-1434). La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los niños de 6 a 11 años, los adolescentes y los pacientes adultos con dermatitis atópica (ver sección 4.8). No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 6 años con dermatitis atópica.

Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio QUEST y recibieron 200 mg (N = 21) o 300 mg (N = 18) de dupilumab (o un placebo equivalente de 200 mg [N = 34] o 300 mg [N = 34]) cada dos semanas. La eficacia con respecto a las exacerbaciones del asma graves y la función pulmonar se observó tanto en adolescentes como en adultos. Tanto para las dosis de 200 mg como de 300 mg cada dos semanas, se observaron mejoras significativas en el FEV₁ (cambio medio de los MC desde el momento basal hasta la semana 12) (0,36 l y 0,27 l, respectivamente). Para la dosis de 200 mg cada dos semanas, los pacientes tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con la de los adultos. El perfil de seguridad en adolescentes fue generalmente similar al de los adultos.

Un total de 89 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se incluyeron en el estudio a largo plazo abierto (TRVERSE). En este estudio, la eficacia medida como una variable secundaria, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas.

Un total de 408 niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg C2S y 200 mg C2S. La eficacia de dupilumab 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años se extrapola a partir de la eficacia de 100 mg y 200 mg C2S en VOYAGE y 200 mg y 300 mg C2S en adultos y adolescentes (QUEST). Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE podían participar en el estudio de extensión abierto (EXCURSION). Dieciocho pacientes (≥ 15 kg a < 30 kg) de 365 pacientes fueron expuestos a 300 mg C4S en este estudio, y el perfil de seguridad fue similar al observado en VOYAGE. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos < 6 años con asma.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dupilumab en uno o más grupos de la población pediátrica en dermatitis atópica y asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de dupilumab es similar en pacientes con dermatitis atópica y asma.

Absorción

Después de una dosis única por vía subcutánea (s.c.) de 75-600 mg de dupilumab a adultos, el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero ($t_{\text{máx}}$) fue 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab tras una dosis s.c. es similar entre pacientes con dermatitis atópica y asma, con un rango entre el 61 % y el 64 %, determinada por un análisis farmacocinético (FC) de la población.

Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg cada dos semanas. En los ensayos clínicos, la media \pm DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario osciló entre $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ y $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$ para la dosis de 300 mg y entre $29,2 \pm 18,7$ y $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ para la dosis de 200 mg administradas cada dos semanas a adultos.

Distribución

Mediante el análisis FC de la población se estimó un volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 4,6 l, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el aparato circulatorio.

Biotransformación

No se llevaron a cabo estudios específicos del metabolismo porque dupilumab es una proteína. Se espera que dupilumab se degrade a pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

La eliminación de dupilumab está mediada paralelamente a través de las vías lineales y no lineales. En concentraciones más altas, la eliminación de dupilumab ocurre principalmente a través de una vía proteolítica no saturable, mientras que en concentraciones más bajas, predomina la eliminación no lineal saturable de IL-4R α mediada por células diana. Después de la última dosis en estado estacionario, la mediana del tiempo transcurrido para reducir las concentraciones de dupilumab por debajo del límite inferior de detección, estimado mediante el análisis FC de la población, fue de 6-7 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg C4S, 9 semanas para el grupo de dupilumab 200 mg C2S, 10-11 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg C2S y de 13 semanas para el de 300 mg CS.

Linealidad/No linealidad

Debido al aclaramiento no lineal, la exposición a dupilumab, medida por el área bajo la curva de concentración-tiempo, aumenta con la dosis, en mayor cantidad que la forma proporcional, tras dosis únicas s.c. de 75-600 mg.

Poblaciones especiales

Sexo

El sexo no se encuentra asociado a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población.

Pacientes de edad avanzada

De los 1.472 pacientes con dermatitis atópica expuestos a dupilumab en un estudio de ajuste de dosis en fase 2 o en estudios controlados con placebo en fase 3, un total de 67 pacientes eran

mayores de 65 años. Aunque no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes adultos de menor y mayor edad con dermatitis atópica, el número de pacientes mayores de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

La edad no se encuentra asociada a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población. Sin embargo, en este análisis solo se incluyó a 61 pacientes mayores de 65 años.

De los 1.977 pacientes con asma expuestos a dupilumab, un total de 240 pacientes tenían 65 años o más y 39 pacientes tenían 75 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población global del estudio.

Raza

La raza no se encuentra asociada a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población.

Insuficiencia hepática

No se espera que dupilumab, al ser un anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación hepática significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dupilumab.

Insuficiencia renal

No se espera que dupilumab, al ser un anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación renal significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dupilumab. El análisis FC de la población no identificó la insuficiencia renal leve o moderada como factor que ejerciera una influencia clínicamente significativa sobre la exposición sistémica de dupilumab. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dupilumab fueron más bajas en sujetos con mayor peso corporal sin que ello supusiera un impacto significativo en la eficacia.

Población pediátrica

Dermatitis atópica

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 6 años) o con peso corporal < 15 kg con dermatitis atópica.

Para los adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica que reciben una dosis cada dos semanas (C2S) de 200 mg (<60 kg) o 300 mg (\geq 60 kg), la \pm DE media de la concentración de dupilumab en estado estacionario fue de $54,5 \pm 27,0$ μ g/ml.

Para los niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica que reciben una dosis cada cuatro semanas (C4S) de 300 mg (\geq 15 kg) en AD-1652, la media \pm DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de $76,3 \pm 37,2$ μ g/ml. En la semana 16 en AD-1434, en niños de 6 a 11 años que iniciaron la dosificación cada cuatro semanas (C4S) con 300 mg (\geq 15 kg), y cuya dosis se aumentó a una dosificación cada dos semanas (C2S) de 200 mg (\geq 15 kg a < 60 kg) o 300 mg (\geq 60 kg), la media \pm DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de $108 \pm 53,8$ μ g/ml. Para los niños de 6 a 11 años que reciben 300 mg C4S, las dosis iniciales de 300 mg en los días 1 y 15 producen una exposición en estado estacionario similar a una dosis inicial de 600 mg en el día 1, según las simulaciones FC.

Asma

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< de 6 años) con asma.

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST. La media \pm DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario de dupilumab fueron de $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ y $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, para 300 mg o 200 mg administrados cada dos semanas. No se observó diferencia farmacocinética relacionada con la edad en los pacientes adolescentes después de la corrección del peso corporal.

En el estudio VOYAGE, se investigó la farmacocinética de dupilumab en 270 pacientes con asma de moderada a grave tras la administración subcutánea de 100 mg C2S (para 91 niños con un peso < 30 kg) o 200 mg C2S (para 179 niños con un peso ≥ 30 kg). El volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 3,7 l se estimó mediante el análisis FC de la población. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 12. La media \pm DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ y $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. La simulación de una dosis subcutánea de 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años con un peso corporal de ≥ 15 kg a < 30 kg y de ≥ 30 kg a < 60 kg dio lugar a concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario similares a las concentraciones observadas de 200 mg C2S (≥ 30 kg) y 100 mg C2S (< 30 kg), respectivamente. Además, la simulación de una dosis subcutánea de 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años con un peso corporal de ≥ 15 kg a < 60 kg dio lugar a concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario similares a las que demostraron ser eficaces en adultos y adolescentes. Después de la última dosis en estado estacionario, la mediana del tiempo transcurrido hasta que las concentraciones de dupilumab disminuyeron por debajo del límite inferior de detección, calculado mediante el análisis FC de la población, fue de 14 a 18 semanas para 100 mg C2S, 200 mg C2S o 300 mg C4S.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas (incluidas las variables de farmacología de seguridad) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se ha evaluado el potencial mutagénico de dupilumab; sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren ni el ADN ni los cromosomas.

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con dupilumab. Una evaluación de los datos disponibles relacionados con la inhibición de IL-4R α y los datos de toxicología en animales con anticuerpos sustitutos no indican un aumento del potencial carcinogénico de dupilumab.

Durante un estudio de toxicología reproductiva realizado en monos, utilizando un anticuerpo sustituto específico para IL-4R α de monos, no se observaron anomalías fetales en las dosis que saturan la IL-4R α .

Un estudio de desarrollo mejorado pre y posnatal no reveló efectos adversos en animales en estado de gestación ni en su descendencia hasta los 6 meses después del parto/nacimiento.

Los ensayos de fertilidad realizados en ratones macho y hembra usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α no mostraron alteración de la fertilidad (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

arginina hidrocloreuro
histidina
polisorbato 80 (E433)
acetato de sodio trihidrato

ácido acético glacial (E260)
sacarosa
agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Si es necesario, las jeringas precargadas o las plumas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si el envase necesita sacarse de la nevera de forma permanente, se debe registrar la fecha de retirada de la nevera en el envase exterior. Después de sacarlo de la nevera, Dupixent se debe utilizar en los 14 días siguientes o desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 1,14 ml en una jeringa precargada de vidrio transparente siliconizado tipo 1 con protector de aguja, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2").

Tamaño de envase:

- 1 jeringa precargada
- 2 jeringas precargadas
- Envase múltiple que contiene 3 jeringas precargadas (3 envases de 1)
- Envase múltiple que contiene 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1,14 ml en una jeringa de vidrio transparente siliconizado tipo 1 en una pluma precargada, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2").

La pluma precargada está disponible ya sea con un capuchón redondo y una ventana de visualización ovalada rodeada por una flecha, o con un capuchón cuadrado con bordes y una ventana de visualización ovalada sin flecha.

Tamaño de envase:

- 1 pluma precargada
- 2 plumas precargadas
- 3 plumas precargadas
- 6 plumas precargadas
- Envase múltiple que contiene 6 plumas precargadas (2 envases de 3)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de retirar la jeringa precargada o la pluma precargada de 200 mg de la nevera, se debe permitir alcanzar la temperatura ambiente hasta 25 °C esperando 30 minutos antes de inyectar Dupixent.

La jeringa precargada o la pluma precargada no se deben exponer al calor o a la luz solar directa y no se debe agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Después de usar, ponga la jeringa precargada o la pluma precargada en un contenedor para desechar objetos punzantes y debe deshacerse de él de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/011
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/015
EU/1/17/1229/016
EU/1/17/1229/023
EU/1/17/1229/024
EU/1/17/1229/025

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 septiembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

2. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 100 mg de dupilumab en 0,67 ml de solución (150 mg/ml).

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante en las células de Ovario de Hámster Chino (OHC).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución estéril transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, sin partículas visibles, con un pH de aproximadamente 5,9.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dupilixent está indicado en niños de 6 a 11 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), ver sección 5.1, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado dupilumab (ver sección 4.1).

Posología

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con asma

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S)
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S)
60 kg o más	200 mg cada dos semanas (C2S)

Para pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma y dermatitis atópica comórbida grave, según la indicación aprobada, se debe seguir la dosis recomendada en la Tabla 2 del Resumen de las Características del Producto de 300 mg.

Los pacientes que reciben corticosteroides orales concomitantes pueden reducir su dosis de esteroides una vez que se produce una mejora clínica con dupilumab (ver sección 5.1). Las reducciones de esteroides se deben realizar gradualmente (ver sección 4.4).

Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar la necesidad de un tratamiento continuo al menos durante un año, según lo determine la evaluación del médico sobre el nivel de control del asma del paciente.

Dosis olvidada

Si se ha olvidado una dosis, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible. A continuación, la dosificación se debe seguir según la pauta establecida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con asma grave menores de 6 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía subcutánea

Dupilumab se administra por inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien le administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. No se debe inyectar dupilumab en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices.

Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el cuidador del paciente puede administrar dupilumab. Se debe asegurar que el cuidador del paciente recibe la formación adecuada sobre la preparación y administración de dupilumab antes de su uso de acuerdo con las Instrucciones de Uso (IDU) al final del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Exacerbaciones agudas de asma

No se debe usar dupilumab para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. No se debe usar dupilumab para tratar el broncoespasmo agudo o la crisis asmática.

Corticosteroides

No se deben interrumpir bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados tras iniciar el tratamiento con dupilumab. Las reducciones en la dosis de corticosteroide, si es apropiado, deben ser graduales y se deben realizar bajo la supervisión directa de un médico. La reducción de la dosis de corticosteroide se puede asociar con síntomas sistémicos de retirada y/o desenmascarar situaciones previamente suprimidas por la terapia corticosteroide sistémica.

Los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 se pueden suprimir con el uso de corticosteroides sistémicos. Esto se debe tener en cuenta para determinar el estado tipo 2 en pacientes que toman corticosteroides orales (ver sección 5.1).

Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica (inmediata o retardada), se debe suspender inmediatamente la administración de dupilumab e iniciar un tratamiento apropiado. Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero. Han ocurrido reacciones anafilácticas y de angioedema desde minutos después de la inyección de dupilumab hasta siete días después de la misma (ver sección 4.8).

Enfermedades eosinofílicas

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA) en pacientes adultos tratados con dupilumab que participaron en el programa de desarrollo del asma. Se han notificado casos de vasculitis compatible con GEPA con dupilumab y placebo en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. Los médicos deben estar atentos a la erupción vasculítica, el empeoramiento de los síntomas pulmonares, las complicaciones cardíacas y/o neuropatía que se presenten en sus pacientes con eosinofilia. Los pacientes que reciben tratamiento para el asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, enfermedades que a menudo se tratan con terapia con corticosteroides sistémicos. Estos acontecimientos generalmente, pero no siempre, se pueden asociar con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Infección helmíntica

Los pacientes con infecciones helmínticas conocidas se excluyeron de la participación en los estudios clínicos. Dupilumab puede influir en la respuesta inmune contra las infecciones helmínticas mediante la inhibición de la señalización de IL-4/IL-13. Antes de iniciar el tratamiento con dupilumab, se debe tratar a los pacientes con infecciones helmínticas previas. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con dupilumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento con dupilumab hasta que se resuelva la infección. Se notificaron casos de enterobiasis en niños de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo del asma pediátrico (ver sección 4.8).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

Se han notificado acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis con dupilumab, principalmente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes notificaron alteraciones visuales (p. ej. visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis (ver sección 4.8).

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen la aparición o el empeoramiento de nuevos síntomas oculares a su profesional sanitario. Los pacientes tratados con dupilumab que desarrollan conjuntivitis que no se resuelve tras el tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieren queratitis, se deben someter a un examen oftalmológico, según corresponda (ver sección 4.8).

Pacientes con dermatitis atópica o RSCcPN con asma comórbida

Los pacientes que reciben dupilumab para la dermatitis atópica de moderada a grave o RSCcPN grave y que también tienen asma comórbida no deben ajustar o interrumpir sus tratamientos de asma sin consultar con sus médicos. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con asma comórbida después de la interrupción de dupilumab.

Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con dupilumab, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna Tdap y la vacuna meningocócica de polisacárido (ver sección 4.5). Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con dupilumab.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las respuestas inmunes a la vacunación se evaluaron en un estudio en el que los pacientes con dermatitis atópica se trataron una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, los pacientes fueron vacunados con una vacuna Tdap (dependiente de células T), y una vacuna meningocócica de polisacárido (independiente de células T) y las respuestas inmunes se evaluaron 4 semanas más tarde. Las respuestas de anticuerpos tanto para la vacuna contra el tétanos como para la vacuna meningocócica de polisacárido fueron similares en los pacientes tratados con dupilumab y los tratados con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas muertas y dupilumab en el estudio.

Por lo tanto, los pacientes que reciben dupilumab pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o muertas. Para información sobre vacunas vivas ver sección 4.4.

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica (DA), se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética (FC) de los sustratos del CYP. Los datos recogidos de este estudio no indicaron efectos clínicamente relevantes de dupilumab sobre la actividad del CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

No se espera un efecto del dupilumab en la FC de los medicamentos administrados conjuntamente. Según el análisis de la población, los medicamentos frecuentemente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Solamente se debe utilizar dupilumab durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dupilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dupilumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral y eosinofilia. Se han notificado casos raros de enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero, reacción anafiláctica y queratitis ulcerosa (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Dupilumab se estudió en 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. En los estudios controlados pivotaes participaron 4.206 pacientes que recibieron dupilumab y 2.326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado.

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y/o ámbito poscomercialización según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las

siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Lista de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Conjuntivitis* Herpes oral*
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Eosinofilia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes Raras	Angioedema# Reacción anafiláctica Enfermedad del suero Reacción tipo enfermedad del suero
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes Poco frecuentes Raras	Conjuntivitis alérgica* Queratitis*# Blefaritis*† Prurito ocular*† Ojo seco*† Queratitis ulcerosa*†#
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Erupción facial#
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Artralgia#
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón)

* Los trastornos oculares y el herpes oral se produjeron predominantemente en los estudios de dermatitis atópica.

† Las frecuencias para prurito ocular, blefaritis y ojo seco fueron frecuentes y la queratitis ulcerosa fue poco frecuente en los estudios de dermatitis atópica.

A partir de informes de poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero después de la administración de dupilumab (ver sección 4.4).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

La conjuntivitis y queratitis se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab en comparación con placebo en los estudios de dermatitis atópica. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se fueron recuperando durante el período de tratamiento. En el estudio de dermatitis atópica OLE a largo plazo (AD-1225) a 3 años, las tasas respectivas de conjuntivitis y queratitis se mantuvieron similares a las del grupo de dupilumab en los estudios de dermatitis atópica controlados con placebo. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Entre los pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue mayor en dupilumab que en placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN (ver sección 4.4).

Eccema herpético

En los estudios con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica en adultos de 16 semanas de duración, se notificó eccema herpético en < 1 % de los pacientes en los grupos de dupilumab y en < 1 % de los pacientes en el grupo placebo. En el estudio de dupilumab + CET de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas de duración, se notificó eccema herpético en el 0,2 % de los pacientes en el grupo de dupilumab + CET y en el 1,9 % de los pacientes en el grupo placebo + CET. Estas tasas se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Eosinofilia

Los pacientes tratados con dupilumab tuvieron un mayor aumento inicial medio respecto al inicio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron hasta cerca de los niveles basales durante el tratamiento del estudio y regresaron al valor basal durante el estudio de seguridad de extensión abierto para el asma (TRAVERSE). Los niveles medios de eosinófilos en sangre disminuyeron por debajo del valor basal en la semana 20 y se mantuvieron hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/ μl) en < 2 % de los pacientes tratados con dupilumab y en < 0,5 % en los pacientes tratados con placebo (estudios SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 y SINUS-52) (ver sección 4.4).

Infecciones

En los estudios clínicos con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica en adultos de 16 semanas de duración, se notificaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab. En el estudio CHRONOS de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con dupilumab. Las tasas de infecciones graves se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,4 % de los pacientes tratados con placebo.

No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de RSCcPN. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y el 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Las respuestas de los anticuerpos-antifármaco (AAF) no afectaron por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab.

Aproximadamente el 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron dupilumab 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron AAF a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 2 % presentaron anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica que

recibieron dupilumab 200 mg C2S o 300 mg C4S durante 16 semanas y pacientes (de 6 a 11 años) con asma que recibieron dupilumab 100 mg C2S o 200 mg C2S durante 52 semanas. Se observaron respuestas AAF similares en pacientes adultos con dermatitis atópica tratados con dupilumab hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Aproximadamente el 16 % de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 300 mg o 200 mg C2S durante 16 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 3 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 5 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron dupilumab 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 4 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 4 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad o población, aproximadamente del 2 % al 4 % de los pacientes en los grupos placebo fueron positivos para anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuesta AAF persistente y aproximadamente el 1 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Menos del 1 % de los pacientes que recibieron dupilumab a las pautas posológicas autorizadas presentó títulos elevados de respuestas AAF que se asociaron con una exposición y eficacia reducidas. Además, un paciente presentó la enfermedad del suero, y otro una reacción tipo enfermedad del suero (< 0,1 %), que se asociaron a títulos elevados de AAF (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Dermatitis atópica

La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes seguido hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST de 52 semanas. El perfil de seguridad observado fue similar al de los adultos.

La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en 89 pacientes adolescentes que se incluyeron en un estudio de extensión abierto con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos hasta 96 semanas. El perfil de seguridad de dupilumab en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave (VOYAGE), se notificó la reacción adversa adicional de enterobiasis en el 1,8 % (5 pacientes) en los grupos de dupilumab y en ninguno en el grupo placebo. Todos los casos de enterobiasis fueron de leves a moderados y los pacientes se recuperaron con tratamiento antihelmíntico sin interrupción del tratamiento con dupilumab.

En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave, se notificó eosinofilia (eosinófilos en sangre $\geq 3\ 000$ células/ μ l o que el investigador consideró un acontecimiento adverso) en el 6,6 % de los grupos de dupilumab y el 0,7 % en el grupo de placebo. La mayoría de los casos de eosinofilia fueron de leves a moderados y no se asociaron con síntomas clínicos. Estos casos fueron transitorios, disminuyeron con el tiempo y no provocaron la interrupción del tratamiento con dupilumab.

Seguridad a largo plazo

Dermatitis atópica

El perfil de seguridad de dupilumab + CET (CHRONOS) en pacientes adultos con dermatitis atópica hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16. La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 6 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526 y AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab observado en niños y adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

En un estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés), multicéntrico de fase 3 (AD-1225), se evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de dupilumab en 2 677 adultos con DA de moderada a grave expuestos a dosis semanales de 300 mg (99,7 %), incluidos 347 que completaron al menos 148 semanas del estudio. El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta 3 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de dupilumab observado en estudios controlados.

Asma

El perfil de seguridad de dupilumab en el estudio de seguridad a largo plazo de 96 semanas (TRAVERSE) fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

RSCcPN

El perfil de seguridad de dupilumab en adultos con RSCcPN hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay tratamiento específico para la sobredosis con dupilumab. En caso de sobredosis, controlar al paciente por cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH05

Mecanismo de acción

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4R α / γ c), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores en la inflamación tipo 2 presente tanto en la dermatitis atópica como en el asma. El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab disminuye muchos de los mediadores de la inflamación

tipo 2.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos de dermatitis atópica, el tratamiento con dupilumab se asoció a descensos, respecto al nivel basal, de las concentraciones de biomarcadores de la inmunidad de tipo 2, tales como la quimiocina regulada y activada del timo (*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC/CCL17), la inmunoglobulina E (IgE) total en suero y la IgE específica de alérgenos en suero. Se observó una disminución de la lactato deshidrogenasa (LDH), un biomarcador asociado a la actividad y la gravedad de la DA, con el tratamiento con dupilumab en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

En pacientes adultos y adolescentes con asma, el tratamiento con dupilumab en relación con placebo disminuyó notablemente la FeNO y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, la IgE total, la IgE específica de alérgenos, la TARC y la periostina, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos. Estas disminuciones en los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 fueron comparables para las pautas posológicas de 200 mg C2S y 300 mg C2S. En pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma, el tratamiento con dupilumab en relación con placebo disminuyó notablemente la FeNO y las concentraciones circulantes de la IgE total, la IgE específica de alérgenos y la TARC, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos. Estos marcadores estuvieron cerca de la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, a excepción de la IgE que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron a lo largo del tratamiento.

Para obtener datos clínicos en adultos, adolescentes y niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica, consulte el Resumen de las Características del Producto de dupilumab 300 mg y 200 mg.

Eficacia clínica y seguridad en asma

Para obtener datos clínicos en adultos y adolescentes con asma, consulte el Resumen de las Características del Producto de dupilumab 300 mg y 200 mg.

Estudio pediátrico (de 6 a 11 años; VOYAGE)

La eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes pediátricos se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (VOYAGE) de 52 semanas en 408 pacientes de 6 a 11 años, con asma de moderada a grave que estaban recibiendo una dosis media o alta de CEI y un medicamento de control o dosis altas de CEI solos. Los pacientes fueron aleatorizados a dupilumab (N = 273) o placebo equivalente (N = 135) cada dos semanas en función del peso corporal ≤ 30 kg o > 30 kg, respectivamente. La eficacia se evaluó en poblaciones con inflamación de tipo 2 definida como niveles de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb.

La variable primaria fue la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación grave durante las 52 semanas del periodo controlado con placebo y la variable secundaria clave fue el cambio desde el momento basal en el porcentaje del FEV₁ pre broncodilatador predicho en la semana 12. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal y las tasas de pacientes que responden al tratamiento en las puntuaciones del ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA.

Las características demográficas y basales para VOYAGE se proporcionan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Características demográficas y basales para VOYAGE

Parámetro	EOS ≥ 150 células/μl o FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 células/μl (N = 259)
Edad media (años) (DE)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Mujeres	34,3	32,8
% Raza blanca	88,6	87,3
Peso corporal medio (kg)	36,09	35,94
Media de exacerbaciones en el año anterior (± DE)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dosis de CEI (%)		
Media	55,7	54,4
Alta	43,4	44,4
FEV ₁ pre dosis (l) en el momento basal (± DE)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Porcentaje medio predicho en el FEV ₁ (%) (±DE)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% medio de reversibilidad (± DE)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Puntuación media ACQ-7-IA (± DE)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Puntuación media PAQLQ(S)-IA (± DE)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
% Global de historia clínica atópica (% DA; % RA)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Mediana de la IgE total UI/ml (± DE)	905,52 (1.140,41)	1.077,00 (1.230,83)
Media de FeNO ppb (± DE)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% de pacientes con FeNO ppb ≥ 20	58	64,1
Recuento medio basal de eosinófilos (± DE) células/μl	570 (380)	710 (360)
% de pacientes con EOS		
≥ 150 células/μl	94,6	0
≥ 300 células/μl	74	100

CEI = corticoesteroide inhalado; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ-7-IA = Cuestionario de control del asma de 7 ítems administrado por un entrevistador (*Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*); PAQLQ(S)-IA = Cuestionario de calidad de vida para pacientes pediátricos con asma con actividades estandarizadas administrado por un entrevistador (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*); DA = dermatitis atópica; RA = rinitis alérgica; EOS = eosinófilos en sangre; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado

Las exacerbaciones se definieron como el deterioro del asma que requirió el uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o la hospitalización o la asistencia al servicio de urgencias debido a que el asma requirió corticoesteroides sistémicos. Dupilumab redujo significativamente la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el periodo de tratamiento de 52 semanas en comparación con el placebo en la población

con inflamación de tipo 2 y en la población definida por eosinófilos en sangre basales \geq 300 células/ μ l o por FeNO basal \geq 20 ppb. Se observaron mejoras clínicamente significativas en el porcentaje del FEV₁ pre broncodilatador predicho en la semana 12. También se observaron mejoras para el ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en la semana 24 y se mantuvieron en la semana 52. Se observaron tasas mayores de pacientes que responden al tratamiento para el ACQ-7-IA y el PAQLQ(S)-IA en comparación con placebo en la semana 24. Los resultados de eficacia para VOYAGE se presentan en la Tabla 4.

En la población con inflamación de tipo 2, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 fue de 0,22 l en el grupo de dupilumab y de 0,12 l en el grupo de placebo, con una diferencia media de MC frente a placebo de 0,10 l (IC del 95 %: 0,04, 0,16). El efecto del tratamiento se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, con una diferencia media de MC frente a placebo en la semana 52 de 0,17 l (IC del 95 %: 0,09, 0,24).

En la población definida por eosinófilos en sangre basales \geq 300 células/ μ l, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 fue de 0,22 l en el grupo de dupilumab y de 0,12 l en el grupo de placebo, con una diferencia media de MC frente a placebo de 0,10 l (IC del 95 %: 0,03, 0,17). El efecto del tratamiento se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, con una diferencia media de MC frente a placebo en la semana 52 de 0,17 l (IC del 95 %: 0,09, 0,26).

En ambas poblaciones de eficacia primaria, hubo una rápida mejora en FEF₂₅₋₇₅ % y FEV₁/FVC (la aparición de una diferencia se observó ya en la semana 2) y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, ver Tabla 4.

Tabla 4: Tasa de exacerbaciones graves, cambio medio desde el momento basal en las tasas de pacientes que responden al tratamiento en el FEV₁, ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en VOYAGE

Tratamiento	EOS \geq 150 células/ μ l o FeNO \geq 20 ppb			EOS \geq 300 células/ μ l			FeNO \geq 20 ppb		
	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)
Tasa anualizada de exacerbaciones graves a lo largo de 52 semanas									
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (\geq 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje del FEV₁ predicho en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (\geq 30 kg)	229	10,53	5,21 (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	

Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje de FEF 25-75 % predicho en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97 (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁/FVC % en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 (3,08, 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA en la semana 24^a									
	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82 (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA en la semana 24^a									
	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

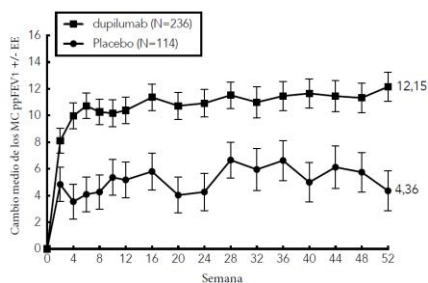
^aLa tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0 a 6 para ACQ-7-IA y de 1 a 7 para PAQLQ(S))

Se observaron mejoras significativas en el porcentaje predicho del FEV₁ ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 52 en el estudio VOYAGE.

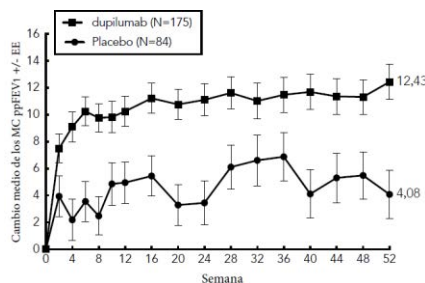
Las mejoras en el porcentaje predicho del FEV₁ a lo largo del tiempo en VOYAGE se muestran en la Figura 1.

Figura 1: Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje predicho del FEV₁ (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo en VOYAGE (eosinófilos en sangre basales ≥ 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb, eosinófilos basales ≥ 300 células/ μ l y FeNO basal ≥ 20 ppb)

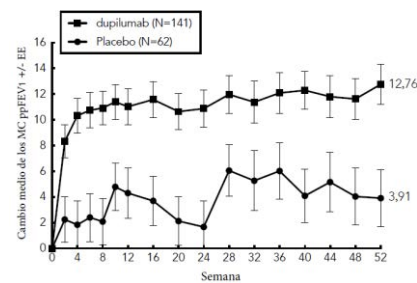
Eosinófilos en sangre basales ≥ 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb



Eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/ μ l



FeNO basal ≥ 20 ppb



En VOYAGE, en la población con inflamación de tipo 2, el número total medio anualizado de ciclos de corticoesteroides sistémicos debidos al asma se redujo en un 59,3 % en comparación con el placebo (0,350 [IC del 95 %: 0,256, 0,477] frente a 0,860 [IC del 95 %: 0,616, 1,200]). En la población definida por eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/ μ l, el número total anualizado medio de ciclos de corticoesteroides sistémicos debidos al asma se redujo en un 66,0 % en comparación con el placebo (0,274 [IC del 95 %: 0,188, 0,399] frente a 0,806 [IC del 95 %: 0,563, 1,154]).

Dupilumab mejoró el estado de salud general según lo medido por la escala europea visual analógica juvenil de calidad de vida de 5 dimensiones (*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale, EQ-VAS*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de ≥ 300 células/ μ l en la semana 52; la diferencia media de MC frente a placebo fue de 4,73 (IC del 95 %: 1,18, 8,28) y 3,38 (IC del 95 %: -0,66, 7,43), respectivamente.

Dupilumab redujo el impacto del asma del paciente pediátrico en la calidad de vida del cuidador medida por el Cuestionario de calidad de vida para cuidadores de pacientes con asma pediátrica (*Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire, PACQLQ*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de ≥ 300 células/ μ l en la semana 52; la diferencia media de MC frente a placebo fue de 0,47 (IC del 95 %: 0,22, 0,72) y 0,50 (IC del 95 %: 0,21, 0,79), respectivamente.

Población pediátrica

Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio QUEST y recibieron 200 mg (N = 21) o 300 mg (N = 18) de dupilumab (o un placebo equivalente de 200 mg [N = 34] o 300 mg [N = 34]) cada dos semanas. La eficacia con respecto a las exacerbaciones del asma graves y la función pulmonar se observó tanto en adolescentes como en adultos. Tanto para las dosis de 200 mg como de 300 mg cada dos semanas, se observaron mejoras significativas en el FEV₁ (cambio medio de los MC desde el momento basal hasta la semana 12) (0,36 l y 0,27 l, respectivamente). Para la dosis de 200 mg cada dos semanas, los pacientes tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con la de los adultos. El perfil de seguridad en adolescentes fue generalmente similar al de los adultos.

Un total de 89 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se incluyeron en el estudio a largo plazo abierto (TRAVERSE). En este estudio, la eficacia medida como una

variable secundaria, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas.

Un total de 408 niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg C2S y 200 mg C2S. La eficacia de dupilumab 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años se extrapola a partir de la eficacia de 100 mg y 200 mg C2S en VOYAGE y 200 mg y 300 mg C2S en adultos y adolescentes (QUEST). Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE podían participar en el estudio de extensión abierto (EXCURSION). Dieciocho pacientes (≥ 15 kg a < 30 kg) de 365 pacientes fueron expuestos a 300 mg C4S en este estudio, y el perfil de seguridad fue similar al observado en VOYAGE. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos $<$ de 6 años con asma.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dupilumab en uno o más grupos de la población pediátrica en dermatitis atópica y asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de dupilumab es similar en pacientes con dermatitis atópica y asma.

Absorción

Después de una dosis única por vía subcutánea (s.c.) de 75-600 mg de dupilumab a adultos, el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero ($t_{\text{máx}}$) fue 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab tras una dosis s.c. es similar entre pacientes con dermatitis atópica y asma, con un rango entre el 61 % y el 64 %, determinada por un análisis farmacocinético (FC) de la población.

Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg cada dos semanas. En los ensayos clínicos, la media \pm DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario osciló entre $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ y $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$ para la dosis de 300 mg y entre $29,2 \pm 18,7$ y $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ para la dosis de 200 mg administradas cada dos semanas a adultos.

Distribución

Mediante el análisis FC de la población se estimó un volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 4,6 l, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el aparato circulatorio.

Biotransformación

No se llevaron a cabo estudios específicos del metabolismo porque dupilumab es una proteína. Se espera que dupilumab se degrade a pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

La eliminación de dupilumab está mediada paralelamente a través de las vías lineales y no lineales. En concentraciones más altas, la eliminación de dupilumab ocurre principalmente a través de una vía proteolítica no saturable, mientras que en concentraciones más bajas, predomina la eliminación no lineal saturable de IL-4R α mediada por células diana. Después de la última dosis en estado estacionario, la mediana del tiempo transcurrido para reducir las concentraciones de dupilumab por debajo del límite inferior de detección, estimado mediante el análisis FC de la población, fue de 6-7 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg

C4S, 9 semanas para el grupo de dupilumab 200 mg C2S, 10-11 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg C2S y de 13 semanas para el de 300 mg CS.

Linealidad/No linealidad

Debido al aclaramiento no lineal, la exposición a dupilumab, medida por el área bajo la curva de concentración-tiempo, aumenta con la dosis, en mayor cantidad que la forma proporcional, tras dosis únicas s.c. de 75-600 mg.

Poblaciones especiales

Sexo

El sexo no se encuentra asociado a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población.

Pacientes de edad avanzada

De los 1.472 pacientes con dermatitis atópica expuestos a dupilumab en un estudio de ajuste de dosis en fase 2 o en estudios controlados con placebo en fase 3, un total de 67 pacientes eran mayores de 65 años. Aunque no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes adultos de menor y mayor edad con dermatitis atópica, el número de pacientes mayores de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

La edad no se encuentra asociada a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población. Sin embargo, en este análisis solo se incluyó a 61 pacientes mayores de 65 años.

De los 1.977 pacientes con asma expuestos a dupilumab, un total de 240 pacientes tenían 65 años o más y 39 pacientes tenían 75 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población global del estudio.

Raza

La raza no se encuentra asociada a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población.

Insuficiencia hepática

No se espera que dupilumab, al ser un anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación hepática significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dupilumab.

Insuficiencia renal

No se espera que dupilumab, al ser un anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación renal significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dupilumab. El análisis FC de la población no identificó la insuficiencia renal leve o moderada como factor que ejerciera una influencia clínicamente significativa sobre la exposición sistémica de dupilumab. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dupilumab fueron más bajas en sujetos con mayor peso corporal sin que ello supusiera un impacto significativo en la eficacia.

Población pediátrica

Asma

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< de 6 años) con asma.

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST. La media \pm DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario de dupilumab fueron de $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ y $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, para 300 mg o 200 mg administrados cada dos semanas. No se observó diferencia farmacocinética relacionada con la edad en los pacientes adolescentes después de la corrección del peso corporal.

En el estudio VOYAGE, se investigó la farmacocinética de dupilumab en 270 pacientes con asma de moderada a grave tras la administración subcutánea de 100 mg C2S (para 91 niños con un peso < 30 kg) o 200 mg C2S (para 179 niños con un peso ≥ 30 kg). El volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 3,7 l se estimó mediante el análisis FC de la población. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 12. La media \pm DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ y $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. La simulación de una dosis subcutánea de 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años con un peso corporal de ≥ 15 kg a < 30 kg y de ≥ 30 kg a < 60 kg dio lugar a concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario similares a las concentraciones observadas de 200 mg C2S (≥ 30 kg) y 100 mg C2S (< 30 kg), respectivamente. Además, la simulación de una dosis subcutánea de 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años con un peso corporal de ≥ 15 kg a < 60 kg dio lugar a concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario similares a las que demostraron ser eficaces en adultos y adolescentes. Después de la última dosis en estado estacionario, la mediana del tiempo transcurrido hasta que las concentraciones de dupilumab disminuyeron por debajo del límite inferior de detección, calculado mediante el análisis FC de la población, fue de 14 a 18 semanas para 100 mg C2S, 200 mg C2S o 300 mg C4S.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas (incluidas las variables de farmacología de seguridad) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se ha evaluado el potencial mutagénico de dupilumab; sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren ni el ADN ni los cromosomas.

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con dupilumab. Una evaluación de los datos disponibles relacionados con la inhibición de IL-4R α y los datos de toxicología en animales con anticuerpos sustitutos no indican un aumento del potencial carcinogénico de dupilumab.

Durante un estudio de toxicología reproductiva realizado en monos, utilizando un anticuerpo sustituto específico para IL-4R α de monos, no se observaron anomalías fetales en las dosis que saturan la IL-4R α .

Un estudio de desarrollo mejorado pre y posnatal no reveló efectos adversos en animales en estado de gestación ni en su descendencia hasta los 6 meses después del parto/nacimiento.

Los ensayos de fertilidad realizados en ratones macho y hembra usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α no mostraron alteración de la fertilidad (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

arginina hidrocloreuro
histidina
polisorbato 80 (E433)
acetato de sodio trihidrato

ácido acético glacial (E260)
sacarosa
agua para preparaciones inyectables

6.5 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.6 Periodo de validez

3 años.

Si es necesario, las jeringas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si el envase necesita sacarse de la nevera de forma permanente, se debe registrar la fecha de retirada de la nevera en el envase exterior. Después de sacarlo de la nevera, Dupixent se debe utilizar en los 14 días siguientes o desechar.

6.7 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 0,67 ml en una jeringa precargada de vidrio transparente siliconizado tipo 1 con protector de aguja, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2").

Tamaño de envase:

- 2 jeringas precargadas
- Envase múltiple que contiene 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de retirar la jeringa precargada de 100 mg de la nevera, se debe permitir alcanzar la temperatura ambiente hasta 25 °C esperando 30 minutos antes de inyectar Dupixent.

La jeringa precargada no se deben exponer al calor o a la luz solar directa y no se debe agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Después de usar, ponga la jeringa precargada en un contenedor para desechar objetos punzantes y debe deshacerse de él de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/021

EU/1/17/1229/022

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 septiembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTES(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

81 Columbia Turnpike

RENSSELAER

NEW YORK 12144

UNITED STATES

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Ballycummin

Raheen Business Park

Limerick

Ireland

Genzyme Flanders BVBA

Cipalstraat 8,

B-2440 Geel

Bélgica

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,

76580 LE TRAIT,

FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50

Industriepark Hoechst

65926 FRANKFURT AM MAIN

GERMANY

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Ireland

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo

107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR
Jeringa precargada de 300 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada
2 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/001 1 jeringa precargada
EU/1/17/1229/002 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR
Jeringa precargada de 300 mg – Envase múltiple (contiene Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 3 jeringas precargadas (3 envases de 1)

Envase múltiple: 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

No agitar

Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/003 3 jeringas precargadas (3 envases de 1)

EU/1/17/1229/004 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE INTERIOR
Jeringa precargada de 300 mg – Envase múltiple (sin Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

2 jeringas precargadas

Componente de un envase múltiple, no se puede vender de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

No agitar

Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/003 3 jeringas precargadas (3 envases de 1)

EU/1/17/1229/004 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA
Jeringa precargada de 300 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dupixent 300 mg inyectable
dupilumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/2 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Jeringa precargada de 300 mg con protector de aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de aguja
2 jeringas precargadas con protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/005 1 jeringa precargada con protector de aguja
EU/1/17/1229/006 2 jeringas precargadas con protector de aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Jeringa precargada de 300 mg con protector de aguja – Envase múltiple (contiene Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 3 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 1)

Envase múltiple: 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

No agitar

Abrir por aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/007 3 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 1)

EU/1/17/1229/008 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE INTERIOR
Jeringa precargada de 300 mg con protector de aguja– Envase múltiple (sin Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de aguja

2 jeringas precargadas con protector de aguja

Componente de un envase múltiple, no se puede vender de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

No agitar

Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/007 3 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 1)

EU/1/17/1229/008 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA
Jeringa precargada de 300 mg con protector de aguja**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dupixent 300 mg inyectable
dupilumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/2 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR
Pluma precargada de 300 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada
2 plumas precargadas
3 plumas precargadas
6 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/017 1 pluma precargada
EU/1/17/1229/018 2 plumas precargadas
EU/1/17/1229/019 3 plumas precargadas
EU/1/17/1229/020 6 plumas precargadas
EU/1/17/1229/026 1 pluma precargada
EU/1/17/1229/027 2 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR
Pluma precargada de 300 mg – Envase múltiple (contiene Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 6 plumas precargadas (2 envases de 3)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/028 6 plumas precargadas (2 envases de 3)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE INTERIOR
Pluma precargada de 300 mg – Envase múltiple (sin Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

3 plumas precargadas

Componente de un envase múltiple, no se puede vender de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

No agitar

Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/028 6 plumas precargadas (2 envases de 3)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 300 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA
Pluma precargada de 300 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dupixent 300 mg inyectable
dupilumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/2 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Jeringa precargada de 200 mg con protector de aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de aguja
2 jeringas precargadas con protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/009 1 jeringa precargada con protector de aguja
EU/1/17/1229/010 2 jeringas precargadas con protector de aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 200 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Jeringa precargada de 200 mg con protector de aguja – Envase múltiple (contiene Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 3 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 1)

Envase múltiple: 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

No agitar

Abrir por aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/011 3 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 1)

EU/1/17/1229/012 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 200 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE INTERIOR
Jeringa precargada de 200 mg con protector de aguja– Envase múltiple (sin Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de aguja

2 jeringas precargadas con protector de aguja

Componente de un envase múltiple, no se puede vender de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

No agitar

Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/011 3 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 1)

EU/1/17/1229/012 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 200 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA
Jeringa precargada de 200 mg con protector de aguja**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dupixent 200 mg inyectable
dupilumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/1,14 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR
Pluma precargada de 200 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada
2 plumas precargadas
3 plumas precargadas
6 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/013 1 pluma precargada
EU/1/17/1229/014 2 plumas precargadas
EU/1/17/1229/015 3 plumas precargadas
EU/1/17/1229/016 6 plumas precargadas
EU/1/17/1229/023 1 pluma precargada
EU/1/17/1229/024 2 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dupixent 200 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR
Pluma precargada de 200 mg – Envase múltiple (contiene Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 6 plumas precargadas (2 envases de 3)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/025 6 plumas precargadas (2 envases de 3)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 200 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE INTERIOR
Pluma precargada de 200 mg – Envase múltiple (sin Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

3 plumas precargadas

Componente de un envase múltiple, no se puede vender de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

No agitar

Abrir por aquí

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/025 6 plumas precargadas (2 envases de 3)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 200 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA
Pluma precargada de 200 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dupixent 200 mg inyectable
dupilumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/1,14 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Jeringa precargada de 100 mg con protector de aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de dupilumab en 0,67 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas con protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

No agitar.

Abrir por aquí.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/021 2 jeringas precargadas con protector de aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 100 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Jeringa precargada de 100 mg con protector de aguja – Envase múltiple (contiene Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de dupilumab en 0,67 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

No agitar.

Abrir por aquí.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/022 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 100 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE INTERIOR
Jeringa precargada de 100 mg con protector de aguja– Envase múltiple (sin Blue Box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de dupilumab en 0,67 ml de solución (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas con protector de aguja
Componente de un envase múltiple, no se puede vender de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
No agitar.
Abrir por aquí.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Fecha de retirada de la nevera: .../.../...

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

El tiempo fuera de nevera no debe exceder un máximo de 14 días a temperatura por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/022 6 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dupixent 100 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA
Jeringa precargada de 100 mg con protector de aguja**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dupixent 100 mg inyectable
dupilumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/0,67 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada dupilumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent
3. Cómo usar Dupixent
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dupixent
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza

Qué es Dupixent

Dupixent contiene el principio activo dupilumab.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que bloquea la acción de las proteínas llamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas juegan un papel clave en la aparición de los signos y síntomas de la dermatitis atópica, el asma y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN).

Para qué se utiliza

Dupixent se usa para tratar adultos y adolescentes a partir de 12 años con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eccema atópico. Dupixent se usa también para tratar niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave. Dupixent se puede utilizar con medicamentos para el eccema que se aplican en la piel o se puede utilizar solo.

Dupixent se usa también, junto con otros medicamentos para el asma, para el tratamiento de mantenimiento del asma grave en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años cuyo asma no se controla con su medicación actual (p. ej. corticosteroides).

Dupixent se usa también, junto con otros medicamentos, para el tratamiento de mantenimiento de la RSCcPN en adultos cuya enfermedad no se controla con su medicación actual para la RSCcPN. Dupixent también puede reducir la necesidad de cirugía y la necesidad del uso de corticosteroides sistémicos.

Cómo funciona Dupixent

El uso de Dupixent para la dermatitis atópica (eccema atópico) puede mejorar la enfermedad de su piel y reducir el picor. Dupixent también ha demostrado una mejoría de los síntomas del dolor, ansiedad y depresión asociados con la dermatitis atópica. Además, Dupixent ayuda a mejorar el trastorno del sueño y su calidad de vida en general.

Dupixent ayuda a prevenir los ataques de asma graves (exacerbaciones) y puede mejorar su capacidad respiratoria. Dupixent también puede ayudar a reducir la cantidad de otro grupo de medicamentos que usted necesita para controlar su asma, denominados corticosteroides orales, mientras que previene los ataques de asma graves y mejora su capacidad respiratoria.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent

No use Dupixent

- si es alérgico a dupilumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si piensa que puede ser alérgico, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Dupixent.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Dupixent:

Dupixent **no es un medicamento de rescate** y no se debe usar para tratar un ataque repentino de asma.

Reacciones alérgicas

- De forma rara, Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas (hipersensibilidad), reacción anafiláctica y angioedema. Estas reacciones pueden ocurrir desde minutos después de la administración de Dupixent hasta siete días después de la misma. Mientras está utilizando Dupixent debe observar los signos de estas enfermedades (es decir, problemas respiratorios, hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua, desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja), fiebre, sensación de malestar general, inflamación de los ganglios linfáticos, habones, picor, dolor en las articulaciones, erupción cutánea). Dichos signos se enumeran en "Efectos adversos graves" en la sección 4.
- Deje de usar Dupixent y dígame a su médico o consiga ayuda médica inmediatamente si nota cualquier signo de una reacción alérgica.

Enfermedades eosinofílicas

- Rara vez, los pacientes que toman un medicamento para el asma pueden presentar una inflamación de los vasos sanguíneos o de los pulmones como resultado del aumento de un cierto tipo de glóbulos blancos (eosinofilia).
- No se sabe si esto es causado por Dupixent. Esto generalmente, pero no siempre, ocurre en personas que también toman un medicamento esteroideo que se ha interrumpido o se está reduciendo su dosis.
- Si presenta una combinación de síntomas que incluye una enfermedad similar a la gripe, hormigueo o entumecimiento de los brazos o piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares y/o erupción, informe a su médico inmediatamente.

Infección parasitaria (parásitos intestinales)

- Dupixent puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección por parásitos, se debe tratar antes de comenzar el tratamiento con Dupixent.
- Consulte con su médico si tiene diarrea, gases, malestar estomacal, heces grasientas y deshidratación que pueden ser un signo de una infección parasitaria.

- Si vive en una región donde estas infecciones son frecuentes o si está viajando a esa región consulte con su médico.

Asma

Si tiene asma y está tomando medicación para el asma, no cambie ni deje de tomar su medicación para el asma sin consultar con su médico. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Dupixent o si su asma no se controla o empeora durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas oculares

Consulte con su médico si aparecen o empeoran los problemas en los ojos, incluyendo dolor en los mismos o cambios en la vista.

Niños y adolescentes

- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con dermatitis atópica.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con asma.
- La RSCcPN normalmente no ocurre en niños. No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 18 años con RSCcPN.

Otros medicamentos y Dupixent

Informe a su médico o farmacéutico

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse.

Otros medicamentos para el asma

No interrumpa o reduzca sus medicamentos para el asma, a menos que se lo indique su médico.

- Estos medicamentos (especialmente los denominados corticosteroides) se deben interrumpir gradualmente.
- Esto se debe hacer bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Dupixent.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de este medicamento en mujeres embarazadas; por lo tanto, es preferible evitar el uso de Dupixent en el embarazo a menos que su médico le aconseje hacerlo.
- Si está en periodo de lactancia o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico y usted deben decidir si dará el pecho o utilizará Dupixent. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Dupixent influya en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dupixent contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 300 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Dupixent

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cómo se administra Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

Qué dosis de Dupixent recibirá

Su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Dosis recomendada en adultos con dermatitis atópica

Para pacientes con dermatitis atópica, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg)
- Seguida de 300 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Dosis recomendada en adolescentes con dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent para adolescentes (de 12 a 17 años) con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg

Dosis recomendada en niños con dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300 mg cada 4 semanas* , comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas

* La dosis se puede aumentar a 200 mg cada dos semanas según la opinión del médico.

Dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes con asma (a partir de 12 años)

Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg)
- Seguida de 300 mg administrados cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Para el resto de pacientes con asma grave, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg)
- Seguida de 200 mg administrados cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Dosis recomendada en niños con asma

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
60 kg o más	200 mg cada dos semanas

Para pacientes de 6 a 11 años con asma y dermatitis atópica grave coexistente, su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Dosis recomendada en adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

En RSCcPN, la primera dosis recomendada de Dupixent es de 300 mg seguida de 300 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Inyección de Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de su piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero y usted deben decidir si se debe inyectar Dupixent usted mismo.

Antes de inyectarse Dupixent usted mismo, debe haber sido entrenado correctamente por su médico o enfermero. Su inyección de Dupixent también puede ser administrada por un cuidador después de un entrenamiento adecuado por parte de un médico o enfermero.

Cada jeringa precargada contiene una dosis de Dupixent (300 mg). No agite la jeringa precargada.

Lea cuidadosamente las “Instrucciones de Uso” incluidas al final del prospecto antes de usar Dupixent.

Si usa más Dupixent del que debe

Si usa más Dupixent del que debe o se ha administrado la dosis demasiado pronto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Dupixent

Si ha olvidado inyectarse una dosis de Dupixent, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Dupixent

No interrumpa el tratamiento con Dupixent sin comentarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas raras (hipersensibilidad), incluyendo reacción anafiláctica; los signos de reacción alérgica o reacción anafiláctica pueden incluir:

- problemas respiratorios
- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)

- desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja)
- fiebre
- sensación de malestar general
- inflamación de los ganglios linfáticos
- habones
- picor
- dolor en las articulaciones
- erupción cutánea

Si desarrolla una reacción alérgica, deje de usar Dupixent y consulte a su médico de inmediato.

Otros efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de la inyección (es decir, enrojecimiento, hinchazón, picor, dolor)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos
- herpes (en los labios y la piel)
- dolor en las articulaciones (artralgia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)
- picor, enrojecimiento e hinchazón de párpados
- inflamación de la superficie del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis)
- erupción o enrojecimiento facial
- sequedad de ojos

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- úlceras en la capa transparente externa del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis ulcerosa)

Efectos adversos adicionales en niños de 6 a 11 años con asma

Frecuentes: lombrices (enterobiasis)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dupixent

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si es necesario, las jeringas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa que el medicamento está turbio, decolorado o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dupixent

- El principio activo es dupilumab.
- Cada jeringa precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución inyectable (inyectable).
- Los demás componentes son arginina hidrócloruro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dupixent es una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido que se presenta en una jeringa precargada de vidrio con o sin protector de aguja.

Dupixent está disponible como jeringas precargadas de 300 mg en un envase conteniendo 1 o 2 jeringas precargadas o en un envase conteniendo 3 (3 envases de 1) o 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

Responsable de la fabricación

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
GERMANY

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ireland

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

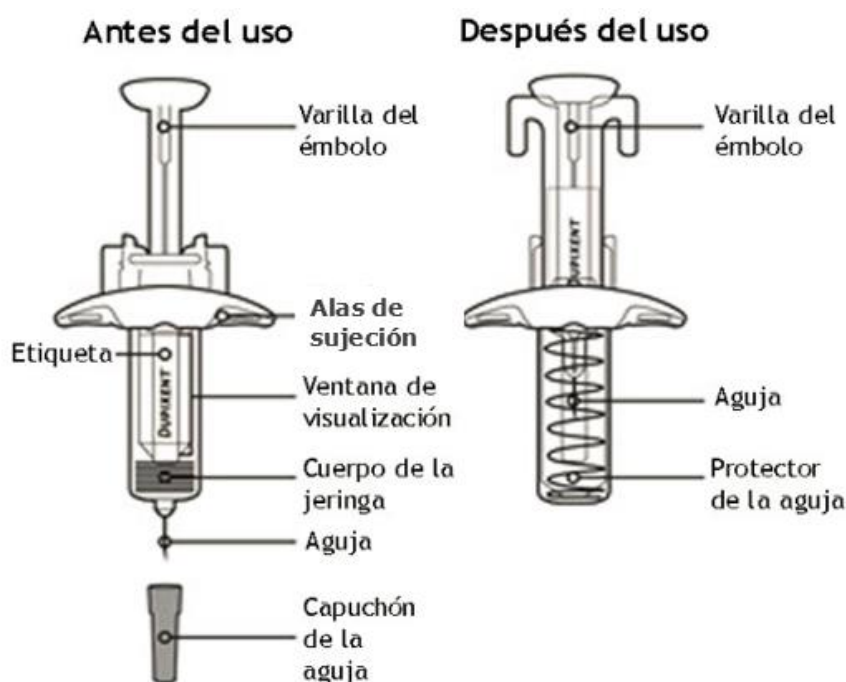
Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja dupilumab

Instrucciones de uso

En este dibujo se muestran las partes de la jeringa precargada de Dupixent con protector de aguja.



Información importante

Este dispositivo es una jeringa precargada de un solo uso. Contiene 300 mg de Dupixent para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

No intente administrarse la inyección a sí mismo o a otra persona, a menos que haya recibido formación por parte de su profesional sanitario. En adolescentes a partir de 12 años, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años, Dupixent se debe administrar por un cuidador.

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de utilizar la jeringa.
- Compruebe con su profesional sanitario con qué frecuencia se debe inyectar el medicamento.
- Consulte a su profesional sanitario para que le muestre cómo usar correctamente la jeringa antes de usarla por primera vez.
- Cambie el lugar de la inyección cada vez que se la ponga.
- **No** use la jeringa si se ha caído sobre una superficie dura o si ha sufrido daños.
- **No** use la jeringa si falta el capuchón de la aguja o este no está debidamente sujeto.
- **No** toque la varilla del émbolo hasta que no esté preparado para la inyección.
- **No** inyecte a través de la ropa.
- **No** trate de eliminar las burbujas de aire en la jeringa.
- Para ayudar a prevenir lesiones accidentales a causa de la aguja, cada jeringa precargada viene con un protector de aguja que se activa automáticamente para cubrir la aguja después de haber administrado la inyección.
- **Nunca** tire hacia atrás de la varilla del émbolo.
- **No** reutilice la jeringa.

Conservación de Dupixent

- Mantenga la(s) jeringa(s) fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las jeringas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- **No** mantenga Dupixent a temperatura ambiente (< 25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.
- **No** agite la jeringa en ningún momento.
- **No** caliente la jeringa.
- **No** congele la jeringa.
- **No** exponga la jeringa a la luz solar directa.

Paso 1: Sacar

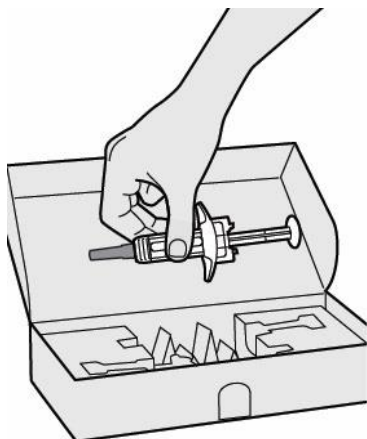
Saque la jeringa del envase cogiéndola por el medio del cuerpo de la jeringa.



No quite el capuchón de la aguja hasta que usted no esté preparado para la inyección.



No use la jeringa si esta se ha caído sobre una superficie dura o si ha sufrido daños.



Paso 2: Preparar

Asegúrese que tiene lo siguiente:

- la jeringa precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso 12)

* *Elementos no incluidos en el envase*

Mire la etiqueta:

- Compruebe la fecha de caducidad.
- Compruebe que tiene el medicamento y la dosis correctos.



No use la jeringa si la fecha de caducidad ya ha pasado.



No guarde Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



Paso 3: Comprobar

Mire el medicamento a través de la ventana de visualización de la jeringa:

Compruebe que el líquido es transparente e incoloro a color amarillo pálido.

Nota: es posible que vea una burbuja de aire, pero es normal.



No use la jeringa si el líquido está turbio o decolorado, o si contiene copos o partículas.



Paso 4: Esperar 45 minutos

Coloque la jeringa sobre una superficie plana durante al menos 45 minutos y deje que alcance la temperatura ambiente de forma natural.



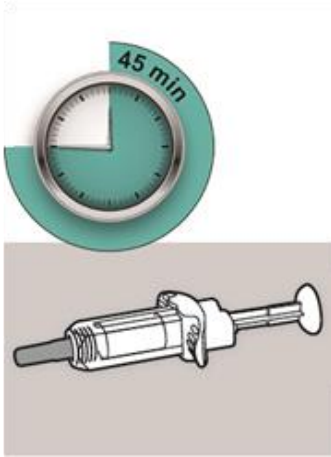
No caliente la jeringa en un microondas, agua caliente o luz solar directa.



No exponga la jeringa a la luz solar directa.



No mantenga Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



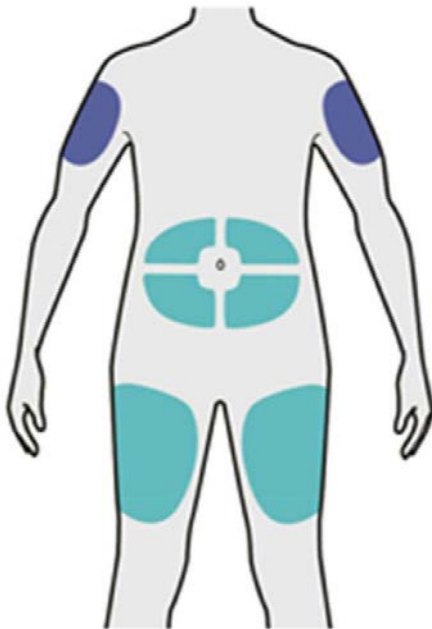
Paso 5: Elegir


Seleccione el lugar de la inyección.

- Puede inyectar el medicamento en su muslo o vientre (abdomen), evitando el área de unos 5 cm alrededor de su ombligo.
- Si alguien le pone la inyección, también puede hacerlo en la parte superior del brazo.
- Cambie el lugar de la inyección cada vez que se la ponga.



No realice la inyección en la piel sensible, dañada ni con hematomas o cicatrices.



 - Inyección administrada por uno mismo o por el cuidador

 - Inyección administrada solo por el cuidador

Paso 6: Limpiar

Lávese las manos.

Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.

Deje que la piel se seque antes de proceder con la inyección.

⚠ No vuelva a tocar el lugar de la inyección ni sople encima antes de la inyección.



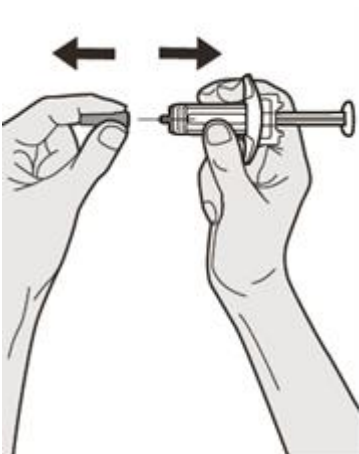
Paso 7: Tirar

Sujete la jeringa por el medio del cuerpo de la jeringa apuntando la aguja en dirección contraria a usted y retire el capuchón de la aguja.

⚠ No vuelva a poner el capuchón en la aguja.

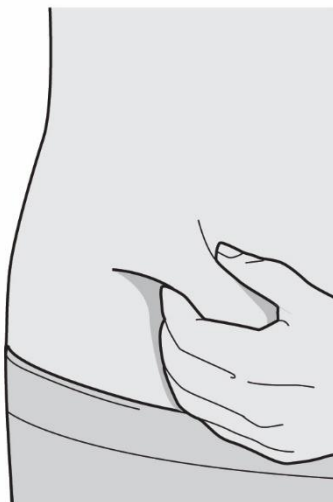
⚠ No toque la aguja.

inyecte el medicamento inmediatamente después de quitar el capuchón de la aguja.



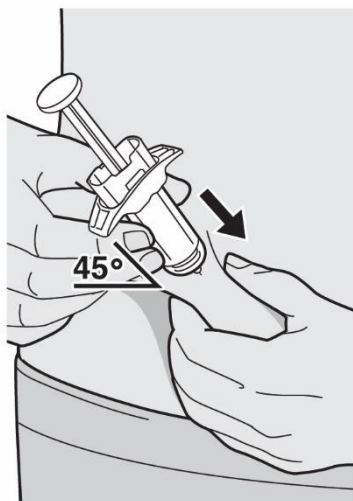
Paso 8: Pellizcar

Pellizque un pliegue de piel en el lugar de la inyección, como se muestra en el dibujo.



Paso 9: Introducir

Introduzca la aguja por completo en el pliegue de piel en un ángulo de aproximadamente 45°.



Paso 10: Empujar

Relaje el pellizco.

Empuje la varilla del émbolo hacia abajo lentamente y de forma ininterrumpida hasta que se detenga y la jeringa esté vacía.

Nota: notará un poco de resistencia, lo cual es normal.



Paso 11: Soltar y Retirar

Levante el pulgar para soltar la varilla del émbolo hasta que la aguja quede cubierta por el protector de la aguja y luego retire la jeringa del lugar de la inyección.

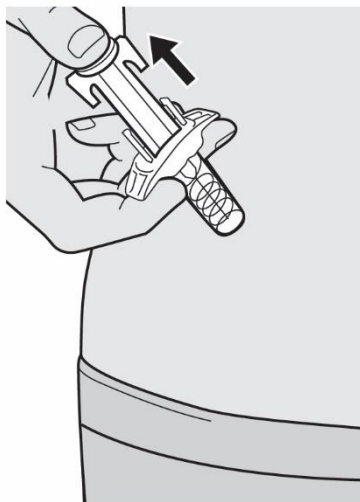
Si ve algo de sangre, presione suavemente en el lugar de la inyección con una bola de algodón o gasa.



No vuelva a poner el capuchón en la aguja.



No se frote la piel después de ponerse la inyección.



Paso 12: Desechar

Tire la jeringa y el capuchón de la aguja en un contenedor para objetos punzantes.



No vuelva a poner el capuchón en la aguja.

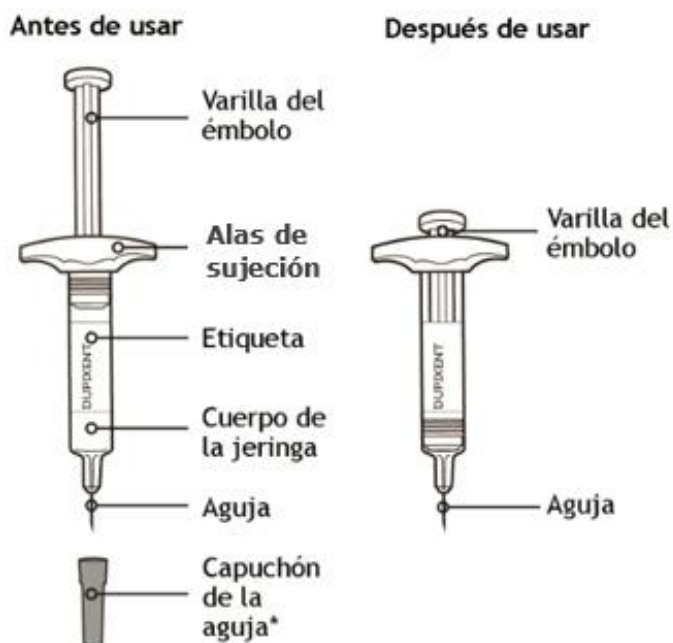
Mantenga siempre el contenedor fuera del alcance de los niños.



Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada dupilumab

Instrucciones de uso

En este dibujo se muestran las partes de la jeringa precargada de Dupixent.



- El dispositivo puede tener un capuchón de la aguja blando o duro.

Información importante

Este dispositivo es una jeringa precargada de un solo uso. Contiene 300 mg de Dupixent para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

No intente administrarse la inyección a sí mismo o a otra persona, a menos que haya recibido formación por parte de su profesional sanitario. En adolescentes a partir de 12 años, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años, Dupixent se debe administrar por un cuidador.

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de utilizar la jeringa.
- Compruebe con su profesional sanitario con qué frecuencia se debe inyectar el medicamento.
- Consulte a su profesional sanitario para que le muestre cómo usar correctamente la jeringa antes de usarla por primera vez.
- Cambie el lugar de la inyección cada vez que se la ponga.
- No use la jeringa si esta ha sufrido daños.
- No use la jeringa si falta el capuchón de la aguja o este no está debidamente sujeto.
- No toque la varilla del émbolo hasta que no esté preparado para la inyección.
- No inyecte a través de la ropa.
- No trate de eliminar las burbujas de aire en la jeringa.
- Nunca tire hacia atrás de la varilla del émbolo.
- No reutilice la jeringa.

Conservación de Dupixent

- Mantenga la(s) jeringa(s) fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las jeringas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- No mantenga Dupixent a temperatura ambiente (< 25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.
- No agite la jeringa en ningún momento.
- No caliente la jeringa.
- No congele la jeringa.
- No exponga la jeringa a la luz solar directa.

Paso 1: Sacar

Saque la jeringa del envase cogiéndola por el medio del cuerpo de la jeringa.



No quite el capuchón de la aguja hasta que usted no esté preparado para la inyección.



No use la jeringa si esta ha sufrido daños.



Paso 2: Preparar

Asegúrese que tiene lo siguiente:

- la jeringa precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso 12)

** Elementos no incluidos en el envase*

Mire la etiqueta:

- Compruebe la fecha de caducidad.
- Compruebe que tiene el medicamento y la dosis correctos.



No use la jeringa si la fecha de caducidad ya ha pasado.



No guarde Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



Paso 3: Comprobar

Mire el medicamento en la jeringa:

Compruebe que el líquido es transparente e incoloro a color amarillo pálido.

Nota: es posible que vea una burbuja de aire, pero es normal.



No use la jeringa si el líquido está turbio o decolorado, o si contiene copos o partículas.



Paso 4: Esperar 45 minutos

Coloque la jeringa sobre una superficie plana durante al menos 45 minutos y deje que alcance la temperatura ambiente de forma natural.



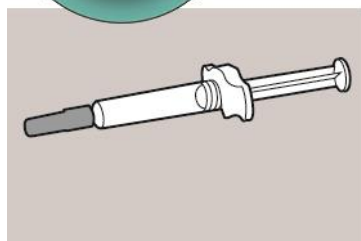
No caliente la jeringa en un microondas, agua caliente o luz solar directa.



No exponga la jeringa a la luz solar directa.



No mantenga Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



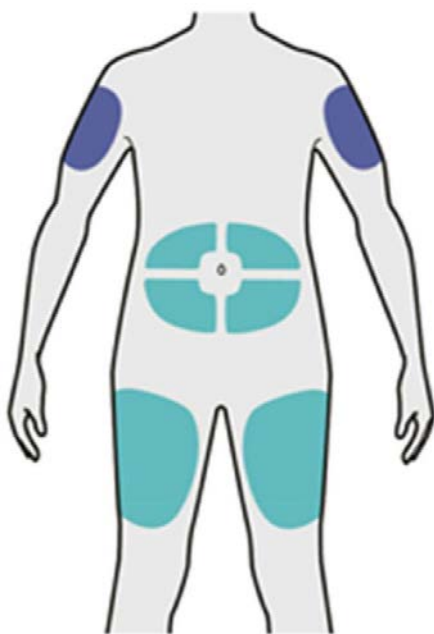
Paso 5: Elegir

Seleccione el lugar de la inyección.

- Puede inyectar el medicamento en su muslo o vientre (abdomen), evitando el área de unos 5 cm alrededor de su ombligo.
- Si alguien le pone la inyección, también puede hacerlo en la parte superior del brazo.
- Cambie el lugar de la inyección cada vez que se la ponga.



No realice la inyección en la piel sensible, dañada ni con hematomas o cicatrices.



 - Inyección administrada por uno mismo o por el cuidador

 - Inyección administrada solo por el cuidador

Paso 6: Limpiar

Lávese las manos.

Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.

Deje que la piel se seque antes de proceder con la inyección.



No vuelva a tocar el lugar de la inyección ni sople encima antes de la inyección.



Paso 7: Tirar

Sujete la jeringa por el medio del cuerpo de la jeringa apuntando la aguja en dirección contraria a usted y retire el capuchón de la aguja.

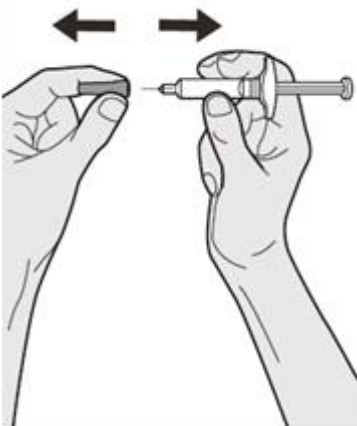


No vuelva a poner el capuchón en la aguja.



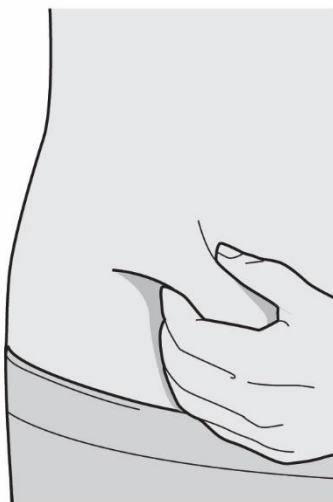
No toque la aguja.

Inyecte el medicamento inmediatamente después de quitar el capuchón de la aguja.



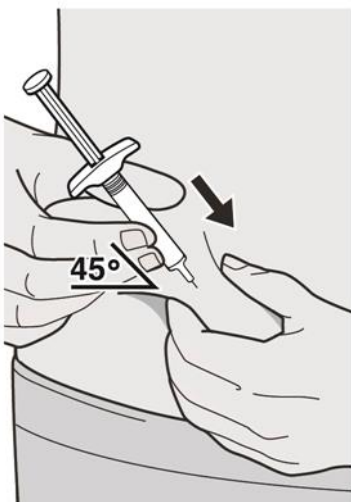
Paso 8: Pellizcar

Pellizque un pliegue de piel en el lugar de la inyección, como se muestra en el dibujo.



Paso 9: Introducir

Introduzca la aguja por completo en el pliegue de piel en un ángulo de aproximadamente 45°.



Paso 10: Empujar

Relaje el pellizco.

Empuje la varilla del émbolo hacia abajo lentamente y de forma ininterrumpida hasta que se detenga y la jeringa esté vacía.

Nota: notará un poco de resistencia, lo cual es normal.



Paso 11: Retirar

Tire de la aguja fuera de la piel con el mismo ángulo que se insertó.



No vuelva a poner el capuchón en la aguja.

Si ve algo de sangre, presione suavemente en el lugar de la inyección con una bola de algodón o gasa.



No se frote la piel después de ponerse la inyección.



Paso 12: Desechar

Tire la jeringa y el capuchón de la aguja en un contenedor para objetos punzantes.



No vuelva a poner el capuchón en la aguja.

Mantenga siempre el contenedor fuera del alcance de los niños.



Prospecto: información para el usuario

Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada

dupilumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent
3. Cómo usar Dupixent
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dupixent
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza

Qué es Dupixent

Dupixent contiene el principio activo dupilumab.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que bloquea la acción de las proteínas llamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas juegan un papel clave en la aparición de los signos y síntomas de la dermatitis atópica, el asma y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN).

Para qué se utiliza

Dupixent se usa para tratar adultos y adolescentes a partir de 12 años con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eccema atópico. Dupixent se usa también para tratar niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave (ver sección Niños y adolescentes). Dupixent se puede utilizar con medicamentos para el eccema que se aplican en la piel o se puede utilizar solo.

Dupixent se usa también, junto con otros medicamentos para el asma, para el tratamiento de mantenimiento del asma grave en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años cuyo asma no se controla con su medicación actual (p. ej. corticosteroides).

Dupixent se usa también, junto con otros medicamentos, para el tratamiento de mantenimiento de la RSCcPN en adultos cuya enfermedad no se controla con su medicación actual para la RSCcPN. Dupixent también puede reducir la necesidad de cirugía y la necesidad del uso de corticosteroides sistémicos.

Cómo funciona Dupixent

El uso de Dupixent para la dermatitis atópica (eccema atópico) puede mejorar la enfermedad de su piel y reducir el picor. Dupixent también ha demostrado una mejoría de los síntomas del dolor, ansiedad y depresión asociados con la dermatitis atópica. Además, Dupixent ayuda a mejorar el trastorno del sueño y su calidad de vida en general.

Dupixent ayuda a prevenir los ataques de asma graves (exacerbaciones) y puede mejorar su capacidad respiratoria. Dupixent también puede ayudar a reducir la cantidad de otro grupo de medicamentos que usted necesita para controlar su asma, denominados corticosteroides orales, mientras que previene los ataques de asma graves y mejora su capacidad respiratoria.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent

No use Dupixent

- si es alérgico a dupilumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si piensa que puede ser alérgico, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Dupixent.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Dupixent:

Dupixent **no es un medicamento de rescate** y no se debe usar para tratar un ataque repentino de asma.

Reacciones alérgicas

- De forma rara, Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas (hipersensibilidad), reacción anafiláctica y angioedema. Estas reacciones pueden ocurrir desde minutos después de la administración de Dupixent hasta siete días después de la misma. Mientras está utilizando Dupixent debe observar los signos de estas enfermedades (es decir, problemas respiratorios, hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua, desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja), fiebre, sensación de malestar general, inflamación de los ganglios linfáticos, habones, picor, dolor en las articulaciones, erupción cutánea). Dichos signos se enumeran en "Efectos adversos graves" en la sección 4.
- Deje de usar Dupixent y dígame a su médico o consiga ayuda médica inmediatamente si nota cualquier signo de una reacción alérgica.

Enfermedades eosinofílicas

- Rara vez, los pacientes que toman un medicamento para el asma pueden presentar una inflamación de los vasos sanguíneos o de los pulmones como resultado del aumento de un cierto tipo de glóbulos blancos (eosinofilia).
- No se sabe si esto es causado por Dupixent. Esto generalmente, pero no siempre, ocurre en personas que también toman un medicamento esteroideo que se ha interrumpido o se está reduciendo su dosis.
- Si presenta una combinación de síntomas que incluye una enfermedad similar a la gripe, hormigueo o entumecimiento de los brazos o piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares y/o erupción, informe a su médico inmediatamente.

Infección parasitaria (parásitos intestinales)

- Dupixent puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección por parásitos, se debe tratar antes de comenzar el tratamiento con Dupixent.
- Consulte con su médico si tiene diarrea, gases, malestar estomacal, heces grasientas y deshidratación que pueden ser un signo de una infección parasitaria.

- Si vive en una región donde estas infecciones son frecuentes o si está viajando a esa región consulte con su médico.

Asma

Si tiene asma y está tomando medicación para el asma, no cambie ni deje de tomar su medicación para el asma sin consultar con su médico. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Dupixent o si su asma no se controla o empeora durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas oculares

Consulte con su médico si aparecen o empeoran los problemas en los ojos, incluyendo dolor en los mismos o cambios en la vista.

Niños y adolescentes

- La pluma precargada de Dupixent no está diseñada para su uso en **niños menores de 12 años**. Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica y asma, contacte con su médico, quien le recetará la jeringa precargada de Dupixent adecuada.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con dermatitis atópica.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con asma.
- La RSCcPN normalmente no ocurre en niños. No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 18 años con RSCcPN.

Otros medicamentos y Dupixent

Informe a su médico o farmacéutico

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse.

Otros medicamentos para el asma

No interrumpa o reduzca sus medicamentos para el asma, a menos que se lo indique su médico.

- Estos medicamentos (especialmente los denominados corticosteroides) se deben interrumpir gradualmente.
- Esto se debe hacer bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Dupixent.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de este medicamento en mujeres embarazadas; por lo tanto, es preferible evitar el uso de Dupixent en el embarazo a menos que su médico le aconseje hacerlo.
- Si está en periodo de lactancia o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico y usted deben decidir si dará el pecho o utilizará Dupixent. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Dupixent influya en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dupixent contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 300 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Dupixent

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cómo se administra Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

Qué dosis de Dupixent recibirá

Su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Dosis recomendada en adultos con dermatitis atópica

Para pacientes con dermatitis atópica, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg)
- Seguida de 300 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Dosis recomendada en adolescentes con dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent para adolescentes (de 12 a 17 años) con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg

Dosis recomendada en niños con dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300 mg cada 4 semanas* , comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas

* La dosis se puede aumentar a 200 mg cada dos semanas según la opinión del médico.

Dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes con asma (a partir de 12 años)

Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg)
- Seguida de 300 mg administrados cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Para el resto de pacientes con asma grave, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg)
- Seguida de 200 mg administrados cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Dosis recomendada en niños con asma

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
60 kg o más	200 mg cada dos semanas

Para pacientes de 6 a 11 años con asma y dermatitis atópica grave coexistente, su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Dosis recomendada en adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

En RSCcPN, la primera dosis recomendada de Dupixent es de 300 mg seguida de 300 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Inyección de Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de su piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero y usted deben decidir si se debe inyectar Dupixent usted mismo.

Antes de inyectarse Dupixent usted mismo, debe haber sido entrenado correctamente por su médico o enfermero. Su inyección de Dupixent también puede ser administrada por un cuidador después de un entrenamiento adecuado por parte de un médico o enfermero.

Cada pluma precargada contiene una dosis de Dupixent (300 mg). No agite la pluma precargada.

Lea cuidadosamente las “Instrucciones de Uso” incluidas al final del prospecto antes de usar Dupixent.

Si usa más Dupixent del que debe

Si usa más Dupixent del que debe o se ha administrado la dosis demasiado pronto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Dupixent

Si ha olvidado inyectarse una dosis de Dupixent, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Dupixent

No interrumpa el tratamiento con Dupixent sin comentarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas raras (hipersensibilidad), incluyendo reacción anafiláctica; los signos de reacción alérgica o reacción anafiláctica pueden incluir:

- problemas respiratorios
- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)

- desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja)
- fiebre
- sensación de malestar general
- inflamación de los ganglios linfáticos
- habones
- picor
- dolor en las articulaciones
- erupción cutánea

Si desarrolla una reacción alérgica, deje de usar Dupixent y consulte a su médico de inmediato.

Otros efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de la inyección (es decir, enrojecimiento, hinchazón, picor, dolor)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos
- herpes (en los labios y la piel)
- dolor en las articulaciones (artralgia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)
- picor, enrojecimiento e hinchazón de párpados
- inflamación de la superficie del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis)
- erupción o enrojecimiento facial
- sequedad de ojos

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- úlceras en la capa transparente externa del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis ulcerosa)

Efectos adversos adicionales en niños de 6 a 11 años con asma

Frecuentes: lombrices (enterobiasis)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dupixent

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si es necesario, las plumas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa que el medicamento está turbio, decolorado o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dupixent

- El principio activo es dupilumab.
- Cada pluma precargada contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución inyectable (inyectable).
- Los demás componentes son arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dupixent es una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido que se presenta en una pluma precargada.

La pluma precargada puede o bien tener un capuchón redondo y una ventana de visualización ovalada rodeada por una flecha, o puede tener un capuchón cuadrado con bordes y una ventana de visualización ovalada sin flecha. Aunque hay pequeñas diferencias en el aspecto de las dos plumas precargadas, ambas funcionan igual.

Dupixent está disponible como plumas precargadas de 300 mg en un envase conteniendo 1, 2, 3 o 6 plumas precargadas o en un envase conteniendo 6 (2 envases de 3) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

Responsable de la fabricación

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
GERMANY

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

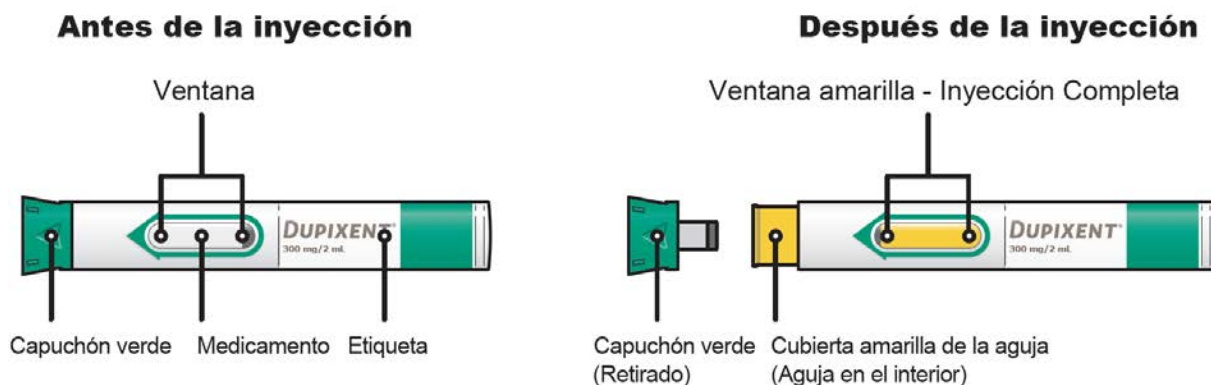
Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada dupilumab

Instrucciones de uso

En este dibujo se muestran las partes de la pluma precargada de Dupixent.



Información importante

Este dispositivo es una pluma precargada de un solo uso. Contiene 300 mg de Dupixent para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

No intente administrarse la inyección a sí mismo o a otra persona, a menos que haya recibido formación por parte de su profesional sanitario. En adolescentes a partir de 12 años, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. La pluma precargada de Dupixent es solo para uso en adultos y niños mayores de 12 años.

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de utilizar la pluma precargada.
- Pregunte a su profesional sanitario con qué frecuencia se debe inyectar el medicamento.
- Elija un lugar de inyección diferente para cada inyección.
- **No** use la pluma precargada si ha sufrido daños.
- **No** use la pluma precargada si falta el capuchón verde o este no está debidamente sujeto.
- **No** presione o toque con sus dedos la cubierta amarilla de la aguja.
- **No** inyecte a través de la ropa.
- **No** retire el capuchón verde hasta justo antes de que se administre la inyección.
- **No** intente volver a colocar el capuchón verde en la pluma precargada.
- **No** reutilice la pluma precargada.

Conservación de Dupixent

- Mantenga la(s) pluma(s) precargada(s) y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las plumas precargadas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- Conserve las plumas precargadas en el envase original para protegerlas de la luz.
- **No** mantenga las plumas precargadas a temperatura ambiente (<25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.
- **No** agite la pluma precargada en ningún momento.
- **No** caliente la pluma precargada.
- **No** congele la pluma precargada.
- **No** exponga la pluma precargada a la luz solar directa.

A: Preparar

A1. Preparar el material necesario

Asegúrese que tiene lo siguiente:

- la pluma precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso D)

* Elementos no incluidos en el envase

A2. Mirar la etiqueta

- Confirme que tiene el medicamento y la dosis correctos.

Mirar la etiqueta



A3. Comprobar la fecha de caducidad

- Compruebe la fecha de caducidad.



No use la pluma precargada si la fecha de caducidad ya ha pasado.



No guarde Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.

Fecha de caducidad



A4. Comprobar el medicamento

Mire el medicamento a través de la ventana de la pluma precargada.

Compruebe que el líquido es transparente e incoloro a color amarillo pálido.

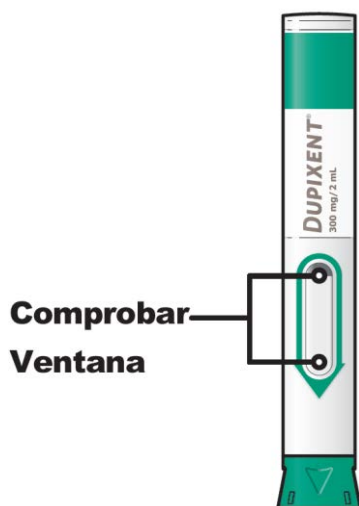
Nota: es posible que vea una burbuja de aire, pero es normal.



No use la pluma precargada si el líquido está turbio o decolorado, o si contiene copos o partículas visibles.



No use la pluma precargada si la ventana está amarilla.



A5. Esperar 45 minutos

Coloque la pluma precargada sobre una superficie plana y deje que se atempere de forma natural hasta temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante al menos 45 minutos.

 No caliente la pluma precargada en un microondas, agua caliente o luz solar directa.

 No ponga la pluma precargada a la luz solar directa.

 No mantenga Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.




B. Elegir el lugar de la inyección

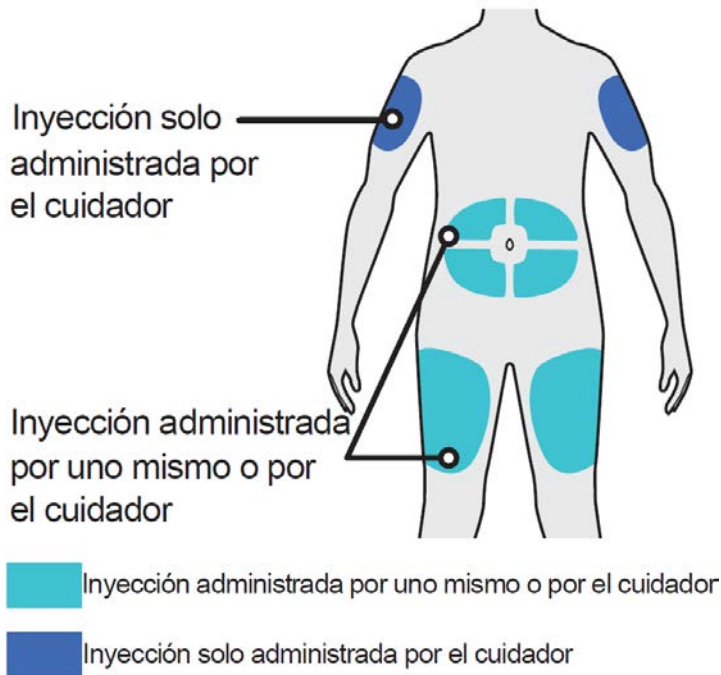
B1. Los lugares de inyección recomendados son:

- **Muslo.**
- **Estómago** evitando el área de unos 5 cm alrededor de su ombligo.
- **Parte superior del brazo.** Si un cuidador le administra su dosis, también puede usar la zona exterior de la parte superior del brazo.

Elija un lugar de inyección diferente para cada inyección de Dupixent.

 No inyecte a través de la ropa.

 No realice la inyección en la piel sensible, dañada, ni con hematomas o cicatrices.




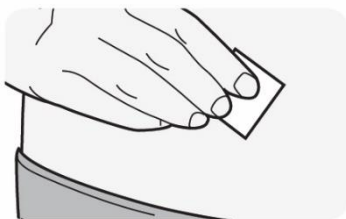
B2. Lavar las manos



B3. Preparar el lugar de la inyección

- Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.
- Deje que la piel se seque antes de proceder con la inyección.

 No vuelva a tocar el lugar de la inyección ni sople encima antes de la inyección.



C. Administrar la inyección


C1. Retirar el capuchón verde

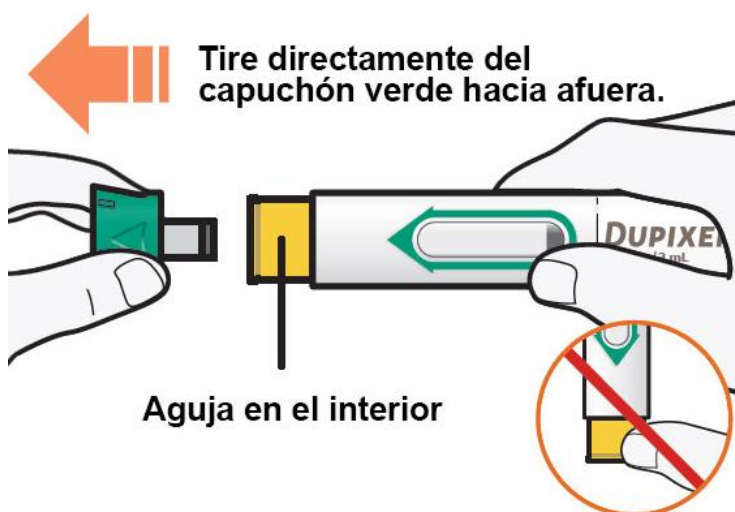
Tire directamente del capuchón verde hacia afuera.

No gire el capuchón verde.

No retire el capuchón verde hasta que esté listo para inyectar.


No presione o toque con sus dedos la cubierta amarilla de la aguja. La aguja está dentro.

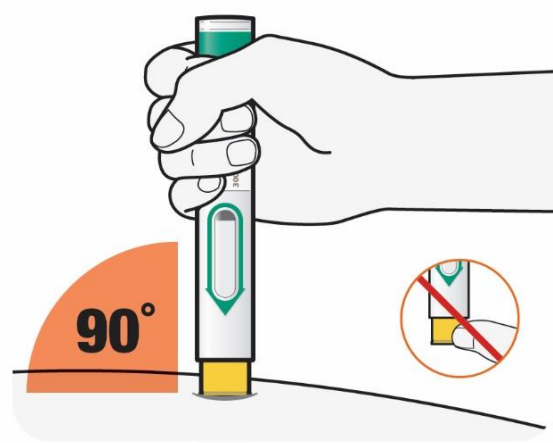
 No vuelva a colocar el capuchón verde en la pluma precargada después de haberlo retirado.



C2. Colocar

- Cuando coloque la cubierta amarilla de la aguja sobre su piel, sujete la pluma precargada de tal forma que pueda ver la ventana.
- Coloque la cubierta amarilla de la aguja sobre su piel en un ángulo de aproximadamente 90 grados.

 No presione o toque con sus dedos la cubierta amarilla de la aguja. La aguja está dentro.

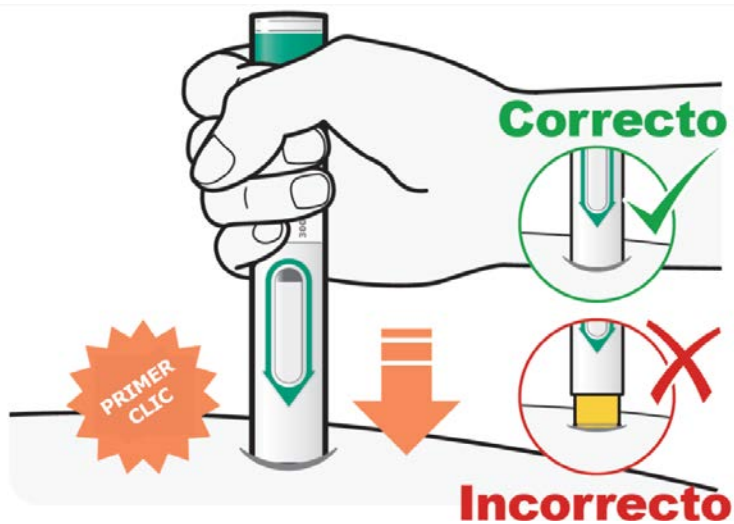


C3. Presionar hacia abajo

Presione la pluma precargada firmemente contra su piel hasta que no pueda ver la cubierta amarilla de la aguja y manténgala así.

- Habrá un "clic" cuando comience la inyección.
- La ventana comenzará a volverse amarilla.

La inyección puede tardar hasta 20 segundos.



C4. Sujetar con firmeza

Continúe sujetando con firmeza la pluma precargada contra su piel.

- Puede oír un segundo clic.
- Compruebe que toda la ventana se ha vuelto de color amarillo.
- Luego cuente lentamente hasta 5.
- Después levante la pluma de la piel, su inyección está completada.

Si la ventana no se vuelve completamente amarilla, retire la pluma y llame a su profesional sanitario.



No se administre una segunda dosis sin hablar con su profesional sanitario.

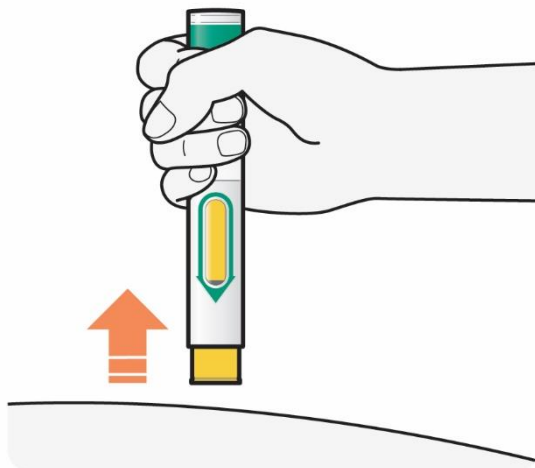


C5. Retirar

- Después de que se haya completado su inyección tire recto hacia arriba para retirar la pluma precargada de la piel y deseche inmediatamente como se describe en la sección D.
- Si ve algo de sangre en el lugar, toque suavemente con una bola de algodón o gasa.



No se frote la piel después de ponerse la inyección.



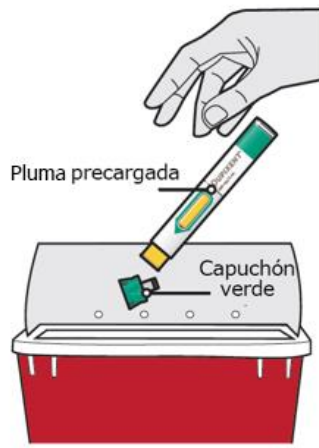
D. Desechar

- Tire las plumas precargadas, (aguja en el interior), y los capuchones verdes en un contenedor para objetos punzantes inmediatamente después de su uso.

No deseche (tire) las plumas precargadas (aguja en el interior), y los capuchones verdes en la basura.



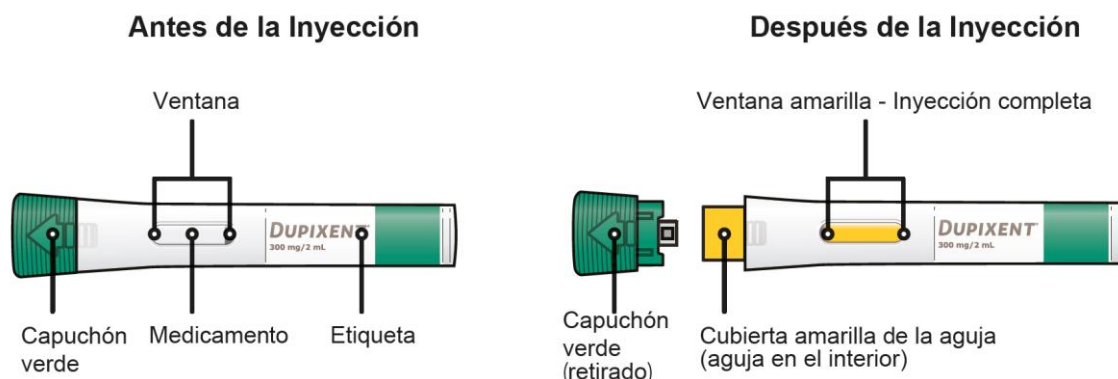
No vuelva a colocar el capuchón verde.



Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada dupilumab

Instrucciones de uso

En este dibujo se muestran las partes de la pluma precargada de Dupixent.



Información importante

Este dispositivo es una pluma precargada de un solo uso. Contiene 300 mg de Dupixent para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

No intente administrarse la inyección a sí mismo o a otra persona, a menos que haya recibido formación por parte de su profesional sanitario. En adolescentes a partir de 12 años, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. La pluma precargada de Dupixent es solo para uso en adultos y niños mayores de 12 años.

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de utilizar la pluma precargada.
- Pregunte a su profesional sanitario con qué frecuencia se debe inyectar el medicamento.
- Elija un lugar de inyección diferente para cada inyección.
- **No** use la pluma precargada si ha sufrido daños.
- **No** use la pluma precargada si falta el capuchón verde o este no está debidamente sujeto.
- **No** presione o toque con sus dedos la cubierta amarilla de la aguja.
- **No** inyecte a través de la ropa.
- **No** retire el capuchón verde hasta justo antes de que se administre la inyección.
- **No** intente volver a colocar el capuchón verde en la pluma precargada.
- **No** reutilice la pluma precargada.

Conservación de Dupixent

- Mantenga la(s) pluma(s) precargada(s) y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las plumas precargadas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- Conserve las plumas precargadas en el envase original para protegerlas de la luz.
- **No** mantenga las plumas precargadas a temperatura ambiente (<25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.
- **No** agite la pluma precargada en ningún momento.
- **No** caliente la pluma precargada.
- **No** congele la pluma precargada.
- **No** exponga la pluma precargada a la luz solar directa.

A: Preparar

A1. Preparar el material necesario

Asegúrese que tiene lo siguiente:

- la pluma precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso D)

* Elementos no incluidos en el envase

A2. Mirar la etiqueta

- Confirme que tiene el medicamento y la dosis correctos.

Mirar la etiqueta



A3. Comprobar la fecha de caducidad

- Compruebe la fecha de caducidad.



No use la pluma precargada si la fecha de caducidad ya ha pasado.



No guarde Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.

Fecha de caducidad



A4. Comprobar el medicamento

Mire el medicamento a través de la ventana de la pluma precargada.

Compruebe que el líquido es transparente e incoloro a color amarillo pálido.

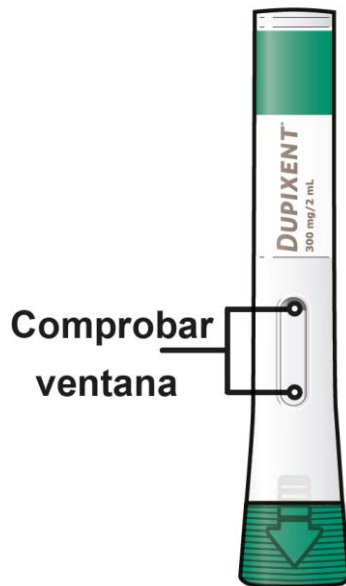
Nota: es posible que vea una burbuja de aire, pero es normal.



No use la pluma precargada si el líquido está turbio o decolorado, o si contiene copos o partículas visibles.




No use la pluma precargada si la ventana está amarilla.



A5. Esperar 45 minutos

Coloque la pluma precargada sobre una superficie plana y deje que se atempere de forma natural hasta temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante al menos 45 minutos.

 No caliente la pluma precargada en un microondas, agua caliente o luz solar directa.

 No ponga la pluma precargada a la luz solar directa.

 No mantenga Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.




B. Elegir el lugar de la inyección

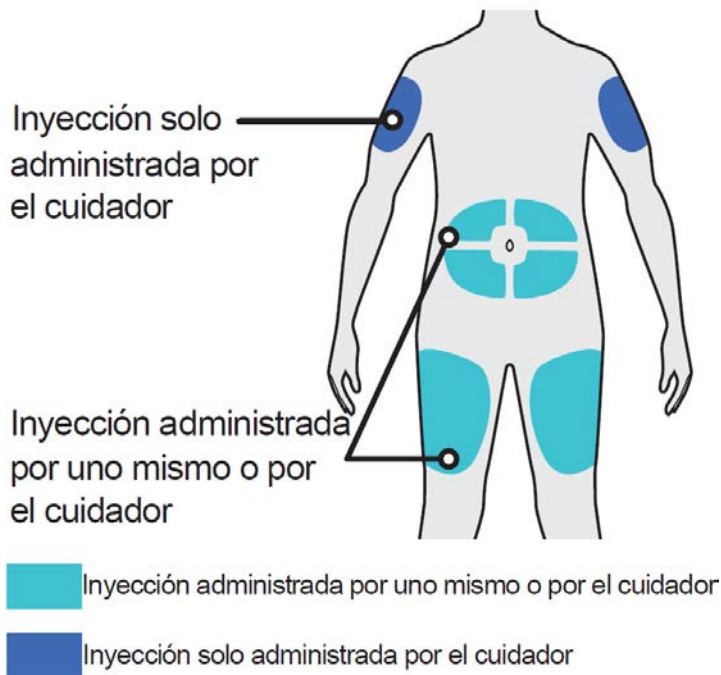
B1. Los lugares de inyección recomendados son:

- **Muslo.**
- **Estómago** evitando el área de unos 5 cm alrededor de su ombligo.
- **Parte superior del brazo.** Si un cuidador le administra su dosis, también puede usar la zona exterior de la parte superior del brazo.

Elija un lugar de inyección diferente para cada inyección de Dupixent.

 **No inyecte a través de la ropa.**

 **No realice la inyección en la piel sensible, dañada, ni con hematomas o cicatrices.**




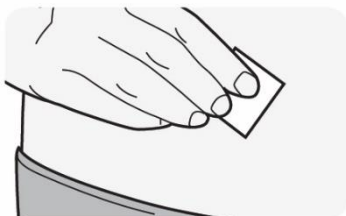
B2. Lavar las manos



B3. Preparar el lugar de la inyección

- Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.
- Deje que la piel se seque antes de proceder con la inyección.

 **No vuelva a tocar el lugar de la inyección ni sople encima antes de la inyección.**



C. Administrar la inyección


C1. Retirar el capuchón verde

Tire directamente del capuchón verde hacia afuera.

No gire el capuchón verde.

No retire el capuchón verde hasta que esté listo para inyectar.


No presione o toque con sus dedos la cubierta amarilla de la aguja. La aguja está dentro.

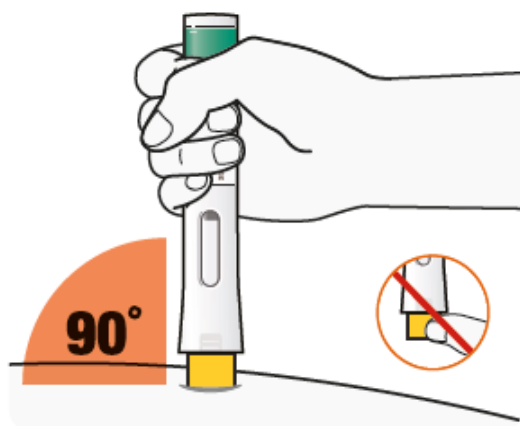
 No vuelva a colocar el capuchón verde en la pluma precargada después de haberlo retirado.



C2. Colocar

- Cuando coloque la cubierta amarilla de la aguja sobre su piel, sujete la pluma precargada de tal forma que pueda ver la ventana.
- Coloque la cubierta amarilla de la aguja sobre su piel en un ángulo de aproximadamente 90 grados.

 No presione o toque con sus dedos la cubierta amarilla de la aguja. La aguja está dentro.

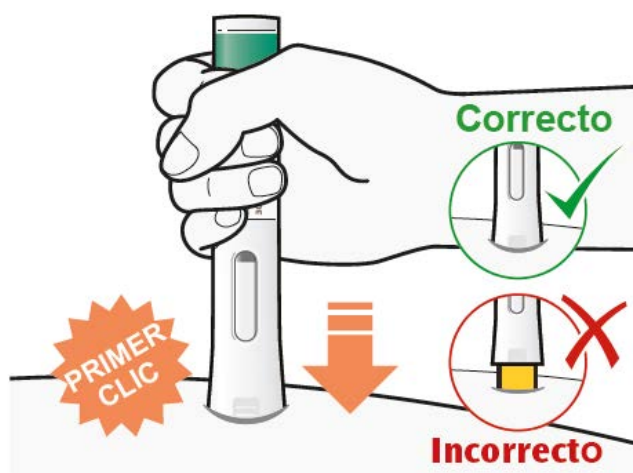


C3. Presionar hacia abajo

Presione la pluma precargada firmemente contra su piel hasta que no pueda ver la cubierta amarilla de la aguja y manténgala así.

- Habrá un "clic" cuando comience la inyección.
- La ventana comenzará a volverse amarilla.

La inyección puede tardar hasta 15 segundos.



C4. Sujetar con firmeza

Continúe sujetando con firmeza la pluma precargada contra su piel.

- Puede oír un segundo clic.
- Compruebe que toda la ventana se ha vuelto de color amarillo.
- Luego cuente lentamente hasta 5.
- Después levante la pluma de la piel, su inyección está completada.

Si la ventana no se vuelve completamente amarilla, retire la pluma y llame a su profesional sanitario.



No se administre una segunda dosis sin hablar con su profesional sanitario.

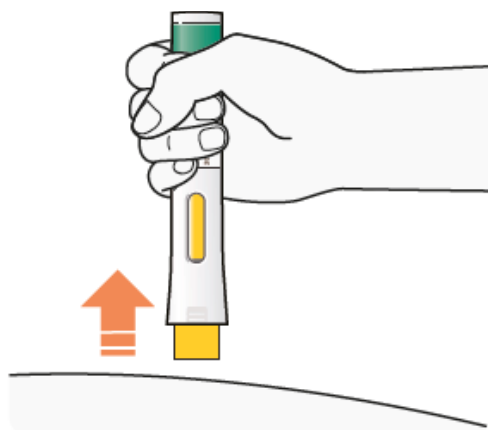


C5. Retirar

- Después de que se haya completado su inyección tire recto hacia arriba para retirar la pluma precargada de la piel y deseche inmediatamente como se describe en la sección D.
- Si ve algo de sangre en el lugar, toque suavemente con una bola de algodón o gasa.



No se frote la piel después de ponerse la inyección.



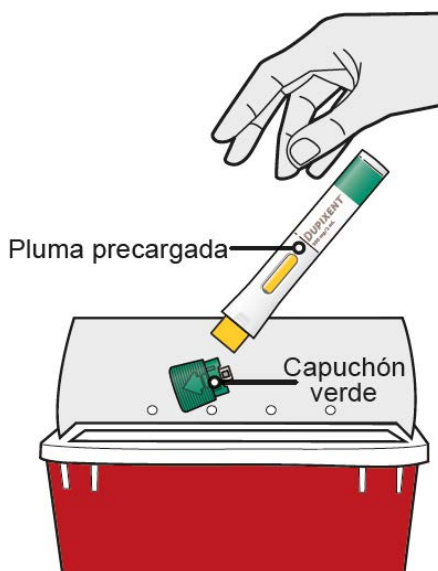
D. Desechar

- Tire las plumas precargadas, (aguja en el interior), y los capuchones verdes en un contenedor para objetos punzantes inmediatamente después de su uso.

No deseche (tire) las plumas precargadas (aguja en el interior), y los capuchones verdes en la basura.



No vuelva a colocar el capuchón verde.



Prospecto: información para el usuario

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada dupilumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent
3. Cómo usar Dupixent
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dupixent
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza

Qué es Dupixent

Dupixent contiene el principio activo dupilumab.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que bloquea la acción de las proteínas llamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas juegan un papel clave en la aparición de los signos y síntomas de la dermatitis atópica y el asma.

Para qué se utiliza

Dupixent se usa para tratar adultos y adolescentes a partir de 12 años con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eccema atópico. Dupixent se usa también para tratar niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave. Dupixent se puede utilizar con medicamentos para el eccema que se aplican en la piel o se puede utilizar solo.

Dupixent se usa también, junto con otros medicamentos para el asma, para el tratamiento de mantenimiento del asma grave en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años cuyo asma no se controla con su medicación actual (p. ej. corticosteroides).

Cómo funciona Dupixent

El uso de Dupixent para la dermatitis atópica (eccema atópico) puede mejorar la enfermedad de su piel y reducir el picor. Dupixent también ha demostrado una mejoría de los síntomas del dolor, ansiedad y depresión asociados con la dermatitis atópica. Además, Dupixent ayuda a mejorar el trastorno del sueño y su calidad de vida en general.

Dupixent ayuda a prevenir los ataques de asma graves (exacerbaciones) y puede mejorar su capacidad respiratoria. Dupixent también puede ayudar a reducir la cantidad de otro grupo de

medicamentos que usted necesita para controlar su asma, denominados corticosteroides orales, mientras que previene los ataques de asma graves y mejora su capacidad respiratoria.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent

No use Dupixent

- si es alérgico a dupilumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si piensa que puede ser alérgico, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Dupixent.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Dupixent:

Dupixent **no es un medicamento de rescate** y no se debe usar para tratar un ataque repentino de asma.

Reacciones alérgicas

- De forma rara, Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas (hipersensibilidad), reacción anafiláctica y angioedema. Estas reacciones pueden ocurrir desde minutos después de la administración de Dupixent hasta siete días después de la misma. Mientras está utilizando Dupixent debe observar los signos de estas enfermedades (es decir, problemas respiratorios, hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua, desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja), fiebre, sensación de malestar general, inflamación de los ganglios linfáticos, habones, picor, dolor en las articulaciones, erupción cutánea). Dichos signos se enumeran en "Efectos adversos graves" en la sección 4.
- Deje de usar Dupixent y dígame a su médico o consiga ayuda médica inmediatamente si nota cualquier signo de una reacción alérgica.

Enfermedades eosinofílicas

- Rara vez, los pacientes que toman un medicamento para el asma pueden presentar una inflamación de los vasos sanguíneos o de los pulmones como resultado del aumento de un cierto tipo de glóbulos blancos (eosinofilia).
- No se sabe si esto es causado por Dupixent. Esto generalmente, pero no siempre, ocurre en personas que también toman un medicamento esteroideo que se ha interrumpido o se está reduciendo su dosis.
- Si presenta una combinación de síntomas que incluye una enfermedad similar a la gripe, hormigueo o entumecimiento de los brazos o piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares y/o erupción, informe a su médico inmediatamente.

Infección parasitaria (parásitos intestinales)

- Dupixent puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección por parásitos, se debe tratar antes de comenzar el tratamiento con Dupixent.
- Consulte con su médico si tiene diarrea, gases, malestar estomacal, heces grasientas y deshidratación que pueden ser un signo de una infección parasitaria.
- Si vive en una región donde estas infecciones son frecuentes o si está viajando a esa región consulte con su médico.

Asma

Si tiene asma y está tomando medicación para el asma, no cambie ni deje de tomar su medicación para el asma sin consultar con su médico. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Dupixent o si su asma no se controla o empeora durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas oculares

Consulte con su médico si aparecen o empeoran los problemas en los ojos, incluyendo dolor en los mismos o cambios en la vista.

Niños y adolescentes

- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con dermatitis atópica.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con asma.

Otros medicamentos y Dupixent

Informe a su médico o farmacéutico

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse.

Otros medicamentos para el asma

No interrumpa o reduzca sus medicamentos para el asma, a menos que se lo indique su médico.

- Estos medicamentos (especialmente los denominados corticosteroides) se deben interrumpir gradualmente.
- Esto se debe hacer bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Dupixent.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de este medicamento en mujeres embarazadas; por lo tanto, es preferible evitar el uso de Dupixent en el embarazo a menos que su médico le aconseje hacerlo.
- Si está en periodo de lactancia o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico y usted deben decidir si dará el pecho o utilizará Dupixent. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Dupixent influya en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dupixent contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 200 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Dupixent

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cómo se administra Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

Qué dosis de Dupixent recibirá

Su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Dosis recomendada en adolescentes con dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent para adolescentes (de 12 a 17 años) con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg

Dosis recomendada en niños con dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300 mg cada 4 semanas* , comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas

* La dosis se puede aumentar a 200 mg cada dos semanas según la opinión del médico.

Dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes con asma (a partir de 12 años)

Para la mayoría de los pacientes con asma grave, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg)
- Seguida de 200 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg)
- Seguida de 300 mg administrados cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Dosis recomendada en niños con asma

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
60 kg o más	200 mg cada dos semanas

Para pacientes de 6 a 11 años con asma y dermatitis atópica grave coexistente, su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Inyección de Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de su piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero y usted deben decidir si se debe inyectar Dupixent usted mismo.

Antes de inyectarse Dupixent usted mismo, debe haber sido entrenado correctamente por su médico o enfermero. Su inyección de Dupixent también puede ser administrada por un cuidador después de un entrenamiento adecuado por parte de un médico o enfermero.

Cada jeringa precargada contiene una dosis de Dupixent (200 mg). No agite la jeringa precargada.

Lea cuidadosamente las “Instrucciones de Uso” incluidas al final del prospecto antes de usar Dupixent.

Si usa más Dupixent del que debe

Si usa más Dupixent del que debe o se ha administrado la dosis demasiado pronto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Dupixent

Si ha olvidado inyectarse una dosis de Dupixent, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Dupixent

No interrumpa el tratamiento con Dupixent sin comentarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas raras (hipersensibilidad), incluyendo reacción anafiláctica; los signos de reacción alérgica o reacción anafiláctica pueden incluir:

- problemas respiratorios
- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)
- desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja)
- fiebre
- sensación de malestar general
- inflamación de los ganglios linfáticos
- habones
- picor
- dolor en las articulaciones
- erupción cutánea

Si desarrolla una reacción alérgica, deje de usar Dupixent y consulte a su médico de inmediato.

Otros efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de la inyección (es decir, enrojecimiento, hinchazón, picor, dolor)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos
- herpes (en los labios y la piel)
- dolor en las articulaciones (artralgia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)
- picor, enrojecimiento e hinchazón de párpados
- inflamación de la superficie del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis)
- erupción o enrojecimiento facial
- sequedad de ojos

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- úlceras en la capa transparente externa del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis ulcerosa)

Efectos adversos adicionales en niños de 6 a 11 años con asma

Frecuentes: lombrices (enterobiasis)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dupixent

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si es necesario, las jeringas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa que el medicamento está turbio, decolorado o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dupixent

- El principio activo es dupilumab.
- Cada jeringa precargada contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución inyectable (inyectable).
- Los demás componentes son arginina hidrocloreuro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dupixent es una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido

que se presenta en una jeringa precargada de vidrio.

Dupixent está disponible como jeringas precargadas de 200 mg en un envase conteniendo 1 o 2 jeringas precargadas o en un envase conteniendo 3 (3 envases de 1) o 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

Responsable de la fabricación

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
GERMANY

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

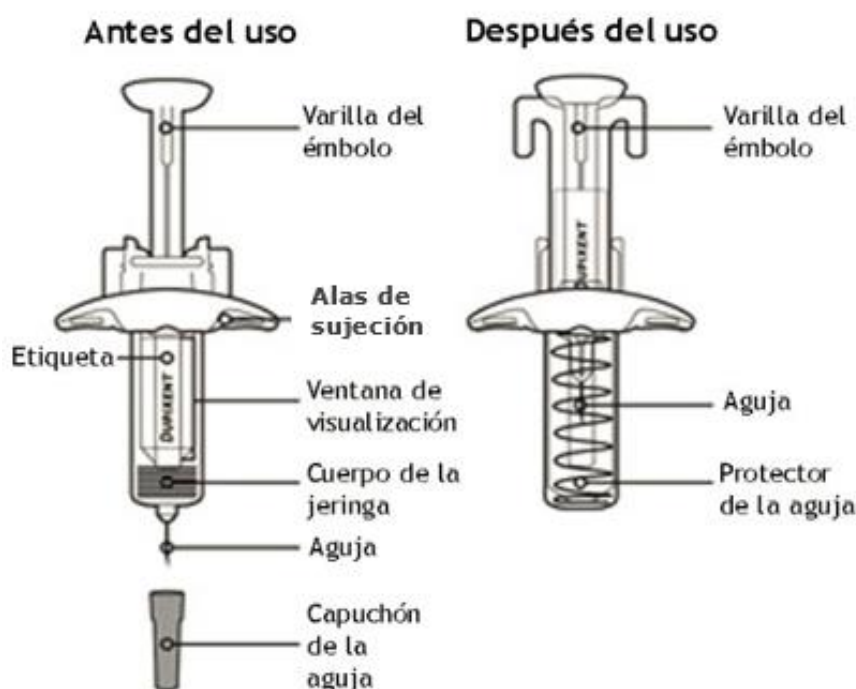
Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja dupilumab

Instrucciones de uso

En este dibujo se muestran las partes de la jeringa precargada de Dupixent con protector de aguja.



Información importante

Este dispositivo es una jeringa precargada de un solo uso. Contiene 200 mg de Dupixent para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

No intente administrarse la inyección a sí mismo o a otra persona, a menos que haya recibido formación por parte de su profesional sanitario. En adolescentes a partir de 12 años, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años, Dupixent se debe administrar por un cuidador.

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de utilizar la jeringa.
- Compruebe con su profesional sanitario con qué frecuencia se debe inyectar el medicamento.
- Consulte a su profesional sanitario para que le muestre cómo usar correctamente la jeringa antes de usarla por primera vez.
- Cambie el lugar de la inyección cada vez que se la ponga.
- **No** use la jeringa si se ha caído sobre una superficie dura o si ha sufrido daños.
- **No** use la jeringa si falta el capuchón de la aguja o este no está debidamente sujeto.
- **No** toque la varilla del émbolo hasta que no esté preparado para la inyección.
- **No** inyecte a través de la ropa.
- **No** trate de eliminar las burbujas de aire en la jeringa.
- Para ayudar a prevenir lesiones accidentales a causa de la aguja, cada jeringa precargada viene con un protector de aguja que se activa automáticamente para cubrir la aguja después de haber administrado la inyección.
- **Nunca** tire hacia atrás de la varilla del émbolo.
- **No** reutilice la jeringa.

Conservación de Dupixent

- Mantenga la(s) jeringa(s) fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las jeringas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- **No** mantenga Dupixent a temperatura ambiente (< 25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.
- **No** agite la jeringa en ningún momento.
- **No** caliente la jeringa.
- **No** congele la jeringa.
- **No** exponga la jeringa a la luz solar directa.

Paso 1: Sacar

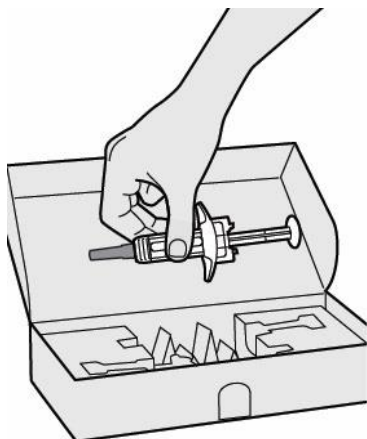
Saque la jeringa del envase cogiéndola por el medio del cuerpo de la jeringa.



No quite el capuchón de la aguja hasta que usted no esté preparado para la inyección.



No use la jeringa si esta se ha caído sobre una superficie dura o si ha sufrido daños.



Paso 2: Preparar

Asegúrese que tiene lo siguiente:

- la jeringa precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso 12)

* *Elementos no incluidos en el envase*

Mire la etiqueta:

- Compruebe la fecha de caducidad.
- Compruebe que tiene el medicamento y la dosis correctos.



No use la jeringa si la fecha de caducidad ya ha pasado.



No guarde Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



Paso 3: Comprobar

Mire el medicamento a través de la ventana de visualización de la jeringa:

Compruebe que el líquido es transparente e incoloro a color amarillo pálido.

Nota: es posible que vea una burbuja de aire, pero es normal.



No use la jeringa si el líquido está turbio o decolorado, o si contiene copos o partículas.



Paso 4: Esperar 30 minutos

Coloque la jeringa sobre una superficie plana durante al menos 30 minutos y deje que alcance la temperatura ambiente de forma natural.



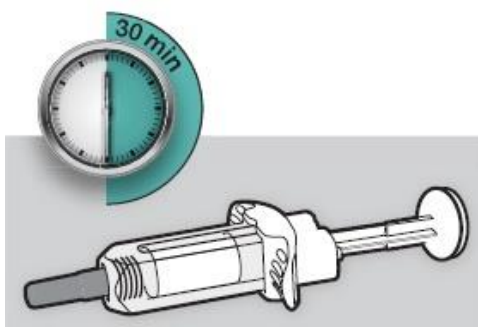
No caliente la jeringa en un microondas, agua caliente o luz solar directa.



No exponga la jeringa a la luz solar directa.



No mantenga Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



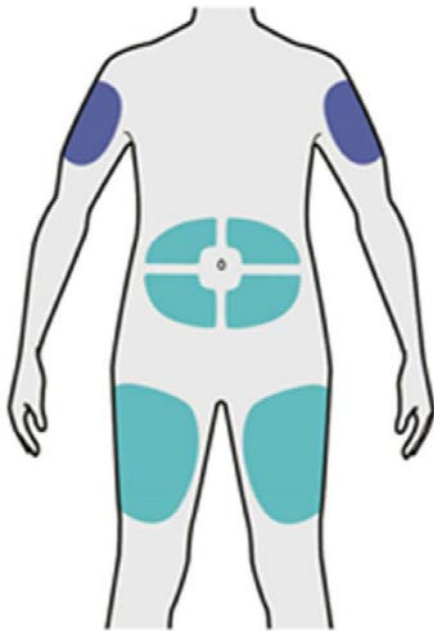
Paso 5: Elegir

Seleccione el lugar de la inyección.

- Puede inyectar el medicamento en su muslo o vientre (abdomen), evitando el área de unos 5 cm alrededor de su ombligo.
- Si alguien le pone la inyección, también puede hacerlo en la parte superior del brazo.
- Cambie el lugar de la inyección cada vez que se la ponga.



No realice la inyección en la piel sensible, dañada ni con hematomas o cicatrices.



 - Inyección administrada por uno mismo o por el cuidador

 - Inyección administrada solo por el cuidador

Paso 6: Limpiar

Lávese las manos.

Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.

Deje que la piel se seque antes de proceder con la inyección.




No vuelva a tocar el lugar de la inyección ni sople encima antes de la inyección.



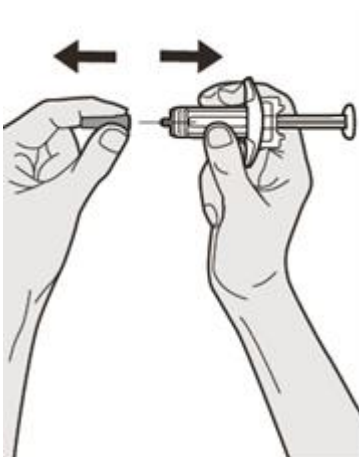
Paso 7: Tirar

Sujete la jeringa por el medio del cuerpo de la jeringa apuntando la aguja en dirección contraria a usted y retire el capuchón de la aguja.

 **No vuelva a poner el capuchón en la aguja.**

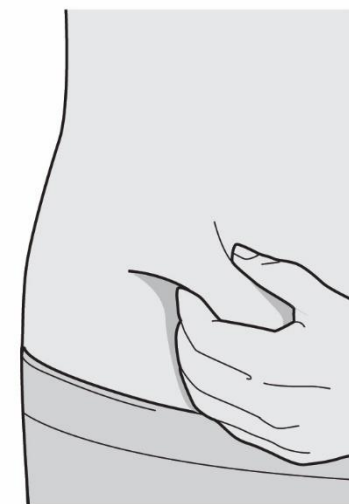
 **No toque la aguja.**

Injecte el medicamento inmediatamente después de quitar el capuchón de la aguja.



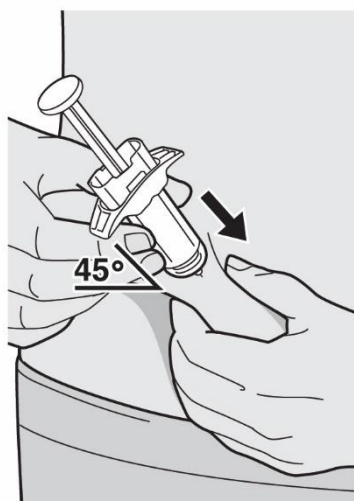
Paso 8: Pellizcar

Pellizque un pliegue de piel en el lugar de la inyección, como se muestra en el dibujo.



Paso 9: Introducir

Introduzca la aguja por completo en el pliegue de piel en un ángulo de aproximadamente 45°.



Paso 10: Empujar

Relaje el pellizco.

Empuje la varilla del émbolo hacia abajo lentamente y de forma ininterrumpida hasta que se detenga y la jeringa esté vacía.


Nota: notará un poco de resistencia, lo cual es normal.



Paso 11: Soltar y Retirar

Levante el pulgar para soltar la varilla del émbolo hasta que la aguja quede cubierta por el protector de la aguja y luego retire la jeringa del lugar de la inyección.

Si ve algo de sangre, presione suavemente en el lugar de la inyección con una bola de algodón o gasa.


 **No vuelva a poner el capuchón en la aguja.**

 **No se frote la piel después de ponerse la inyección.**



Paso 12: Desechar

Tire la jeringa y el capuchón de la aguja en un contenedor para objetos punzantes.

 **No vuelva a poner el capuchón en la aguja.**

Mantenga siempre el contenedor fuera del alcance de los niños.



Prospecto: información para el usuario

Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada dupilumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent
3. Cómo usar Dupixent
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dupixent
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza

Qué es Dupixent

Dupixent contiene el principio activo dupilumab.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que bloquea la acción de las proteínas llamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas juegan un papel clave en la aparición de los signos y síntomas de la dermatitis atópica y el asma.

Para qué se utiliza

Dupixent se usa para tratar adultos y adolescentes a partir de 12 años con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eccema atópico. Dupixent se usa también para tratar niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave (ver sección Niños y adolescentes). Dupixent se puede utilizar con medicamentos para el eccema que se aplican en la piel o se puede utilizar solo.

Dupixent se usa también, junto con otros medicamentos para el asma, para el tratamiento de mantenimiento del asma grave en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años cuyo asma no se controla con su medicación actual (p. ej. corticosteroides).

Cómo funciona Dupixent

El uso de Dupixent para la dermatitis atópica (eccema atópico) puede mejorar la enfermedad de su piel y reducir el picor. Dupixent también ha demostrado una mejoría de los síntomas del dolor, ansiedad y depresión asociados con la dermatitis atópica. Además, Dupixent ayuda a mejorar el trastorno del sueño y su calidad de vida en general.

Dupixent ayuda a prevenir los ataques de asma graves (exacerbaciones) y puede mejorar su capacidad respiratoria. Dupixent también puede ayudar a reducir la cantidad de otro grupo de

medicamentos que usted necesita para controlar su asma, denominados corticosteroides orales, mientras que previene los ataques de asma graves y mejora su capacidad respiratoria.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent

No use Dupixent

- si es alérgico a dupilumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si piensa que puede ser alérgico, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Dupixent.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Dupixent:

Dupixent **no es un medicamento de rescate** y no se debe usar para tratar un ataque repentino de asma.

Reacciones alérgicas

- De forma rara, Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas (hipersensibilidad), reacción anafiláctica y angioedema. Estas reacciones pueden ocurrir desde minutos después de la administración de Dupixent hasta siete días después de la misma. Mientras está utilizando Dupixent debe observar los signos de estas enfermedades (es decir, problemas respiratorios, hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua, desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja), fiebre, sensación de malestar general, inflamación de los ganglios linfáticos, habones, picor, dolor en las articulaciones, erupción cutánea). Dichos signos se enumeran en "Efectos adversos graves" en la sección 4.
- Deje de usar Dupixent y dígame a su médico o consiga ayuda médica inmediatamente si nota cualquier signo de una reacción alérgica.

Enfermedades eosinofílicas

- Rara vez, los pacientes que toman un medicamento para el asma pueden presentar una inflamación de los vasos sanguíneos o de los pulmones como resultado del aumento de un cierto tipo de glóbulos blancos (eosinofilia).
- No se sabe si esto es causado por Dupixent. Esto generalmente, pero no siempre, ocurre en personas que también toman un medicamento esteroideo que se ha interrumpido o se está reduciendo su dosis.
- Si presenta una combinación de síntomas que incluye una enfermedad similar a la gripe, hormigueo o entumecimiento de los brazos o piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares y/o erupción, informe a su médico inmediatamente.

Infección parasitaria (parásitos intestinales)

- Dupixent puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección por parásitos, se debe tratar antes de comenzar el tratamiento con Dupixent.
- Consulte con su médico si tiene diarrea, gases, malestar estomacal, heces grasientas y deshidratación que pueden ser un signo de una infección parasitaria.
- Si vive en una región donde estas infecciones son frecuentes o si está viajando a esa región consulte con su médico.

Asma

Si tiene asma y está tomando medicación para el asma, no cambie ni deje de tomar su medicación para el asma sin consultar con su médico. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Dupixent o si su asma no se controla o empeora durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas oculares

Consulte con su médico si aparecen o empeoran los problemas en los ojos, incluyendo dolor en los mismos o cambios en la vista.

Niños y adolescentes

- La pluma precargada de Dupixent no está diseñada para su uso en **niños menores de 12 años**. Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica y asma, contacte con su médico, quien le recetará la jeringa precargada de Dupixent adecuada.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con dermatitis atópica.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con asma.

Otros medicamentos y Dupixent

Informe a su médico o farmacéutico

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse.

Otros medicamentos para el asma

No interrumpa o reduzca sus medicamentos para el asma, a menos que se lo indique su médico.

- Estos medicamentos (especialmente los denominados corticosteroides) se deben interrumpir gradualmente.
- Esto se debe hacer bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Dupixent.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de este medicamento en mujeres embarazadas; por lo tanto, es preferible evitar el uso de Dupixent en el embarazo a menos que su médico le aconseje hacerlo.
- Si está en periodo de lactancia o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico y usted deben decidir si dará el pecho o utilizará Dupixent. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Dupixent influya en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dupixent contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 200 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Dupixent

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cómo se administra Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

Qué dosis de Dupixent recibirá

Su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Dosis recomendada en adolescentes con dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent para adolescentes (de 12 a 17 años) con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg

Dosis recomendada en niños con dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300 mg cada 4 semanas* , comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas

* La dosis se puede aumentar a 200 mg cada dos semanas según la opinión del médico.

Dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes con asma (a partir de 12 años)

Para la mayoría de los pacientes con asma grave, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg)
- Seguida de 200 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, la dosis recomendada de Dupixent es:

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg)
- Seguida de 300 mg administrados cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Dosis recomendada en niños con asma

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
60 kg o más	200 mg cada dos semanas

Para pacientes de 6 a 11 años con asma y dermatitis atópica grave coexistente, su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Inyección de Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de su piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero y usted deben decidir si se debe inyectar Dupixent usted mismo.

Antes de inyectarse Dupixent usted mismo, debe haber sido entrenado correctamente por su médico o enfermero. Su inyección de Dupixent también puede ser administrada por un cuidador después de un entrenamiento adecuado por parte de un médico o enfermero.

Cada pluma precargada contiene una dosis de Dupixent (200 mg). No agite la pluma precargada.

Lea cuidadosamente las “Instrucciones de Uso” incluidas al final del prospecto antes de usar Dupixent.

Si usa más Dupixent del que debe

Si usa más Dupixent del que debe o se ha administrado la dosis demasiado pronto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Dupixent

Si ha olvidado inyectarse una dosis de Dupixent, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Dupixent

No interrumpa el tratamiento con Dupixent sin comentarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas raras (hipersensibilidad), incluyendo reacción anafiláctica; los signos de reacción alérgica o reacción anafiláctica pueden incluir:

- problemas respiratorios
- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)
- desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja)
- fiebre
- sensación de malestar general
- inflamación de los ganglios linfáticos
- habones
- picor
- dolor en las articulaciones
- erupción cutánea

Si desarrolla una reacción alérgica, deje de usar Dupixent y consulte a su médico de inmediato.

Otros efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de la inyección (es decir, enrojecimiento, hinchazón, picor, dolor)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos
- herpes (en los labios y la piel)
- dolor en las articulaciones (artralgia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)
- picor, enrojecimiento e hinchazón de párpados
- inflamación de la superficie del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis)
- erupción o enrojecimiento facial
- sequedad de ojos

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- úlceras en la capa transparente externa del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis ulcerosa)

Efectos adversos adicionales en niños de 6 a 11 años con asma

Frecuentes: lombrices (enterobiasis)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dupixent

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si es necesario, las plumas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa que el medicamento está turbio, decolorado o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dupixent

- El principio activo es dupilumab.
- Cada pluma precargada contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución inyectable (inyectable).
- Los demás componentes son arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dupixent es una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido

que se presenta en una pluma precargada.

La pluma precargada puede o bien tener un capuchón redondo y una ventana de visualización ovalada rodeada por una flecha, o puede tener un capuchón cuadrado con bordes y una ventana de visualización ovalada sin flecha. Aunque hay pequeñas diferencias en el aspecto de las dos plumas precargadas, ambas funcionan igual.

Dupixent está disponible como plumas precargadas de 200 mg en un envase conteniendo 1, 2, 3 o 6 plumas precargadas o en un envase conteniendo 6 (2 envases de 3) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

Responsable de la fabricación

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
GERMANY

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

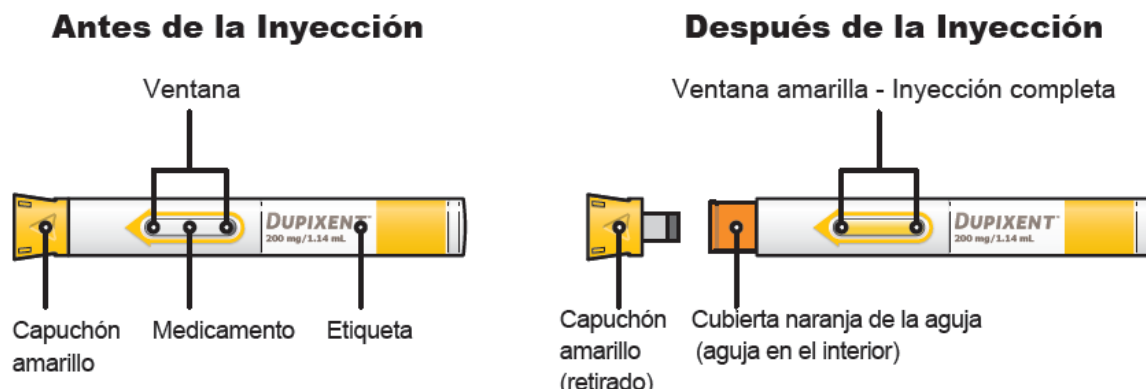
Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada dupilumab

Instrucciones de uso

En este dibujo se muestran las partes de la pluma precargada de Dupixent.



Información importante

Este dispositivo es una pluma precargada de un solo uso. Contiene 200 mg de Dupixent para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

No intente administrarse la inyección a sí mismo o a otra persona, a menos que haya recibido formación por parte de su profesional sanitario. En adolescentes a partir de 12 años, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. La pluma precargada de Dupixent es solo para uso en adultos y niños mayores de 12 años.

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de utilizar la pluma precargada.
- Pregunte a su profesional sanitario con qué frecuencia se debe inyectar el medicamento.
- Elija un lugar de inyección diferente para cada inyección.
- **No** use la pluma precargada si ha sufrido daños.
- **No** use la pluma precargada si falta el capuchón amarillo o este no está debidamente sujeto.
- **No** presione o toque con sus dedos la cubierta naranja de la aguja.
- **No** inyecte a través de la ropa.
- **No** retire el capuchón amarillo hasta justo antes que se administre la inyección.
- **No** intente volver a colocar el capuchón amarillo en la pluma precargada.
- **No** reutilice la pluma precargada.

Conservación de Dupixent

- Mantenga la(s) pluma(s) precargada(s) y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las plumas precargadas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- Conserve las plumas precargadas en el envase original para protegerlas de la luz.
- **No** mantenga las plumas precargadas a temperatura ambiente (<25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.
- **No** agite la pluma precargada en ningún momento.
- **No** caliente la pluma precargada.
- **No** congele la pluma precargada.
- **No** exponga la pluma precargada a la luz solar directa.

A: Preparar

A1. Preparar el material necesario

Asegúrese que tiene lo siguiente:

- la pluma precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso D)

* Elementos no incluidos en el envase

A2. Mirar la etiqueta

- Confirme que tiene el medicamento y la dosis correctos.

Mirar la etiqueta



A3. Comprobar la fecha de caducidad

- Compruebe la fecha de caducidad.



No use la pluma precargada si la fecha de caducidad ya ha pasado.



No guarde Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.

Fecha de Caducidad



A4. Comprobar el medicamento

Mire el medicamento a través de la ventana de la pluma precargada.

Compruebe que el líquido es transparente e incoloro a color amarillo pálido.

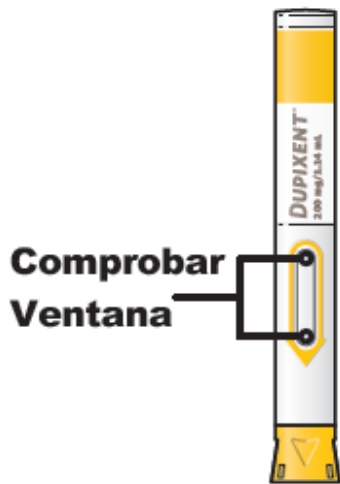
Nota: es posible que vea una burbuja de aire, pero es normal.



No use la pluma precargada si el líquido está turbio o decolorado, o si contiene copos o partículas visibles.



No use la pluma precargada si la ventana está amarilla.



A5. Esperar 30 minutos

Coloque la pluma precargada sobre una superficie plana y deje que se atempere de forma natural hasta temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante al menos 30 minutos.

 No caliente la pluma precargada en un microondas, agua caliente o luz solar directa.

 No ponga la pluma precargada a la luz solar directa.

 No mantenga Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.




B. Elegir el lugar de la inyección

B1. Los lugares de inyección recomendados son:

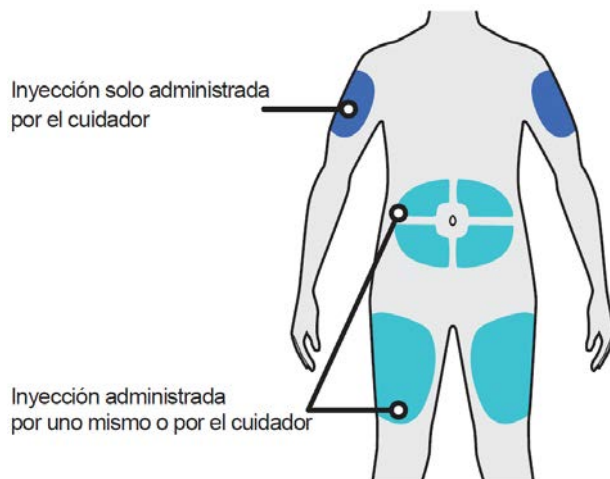
- **Muslo.**
- **Estómago** evitando el área de unos 5 cm alrededor de su ombligo.
- **Parte superior del brazo.** Si un cuidador le administra su dosis, también puede usar la zona exterior de la parte superior del brazo.


Elija un lugar de inyección diferente para cada inyección de Dupixent.


 No inyecte a través de la ropa.



No realice la inyección en la piel sensible, dañada, ni con hematomas o cicatrices.



 Inyección administrada por uno mismo o por el cuidador

 Inyección solo administrada por el cuidador

B2. Lavar las manos

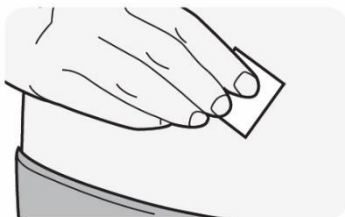


B3. Preparar el lugar de la inyección

- Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.
- Deje que la piel se seque antes de proceder con la inyección.



No vuelva a tocar el lugar de la inyección ni sople encima antes de la inyección.



C. Administrar la inyección


C1. Retirar el capuchón amarillo

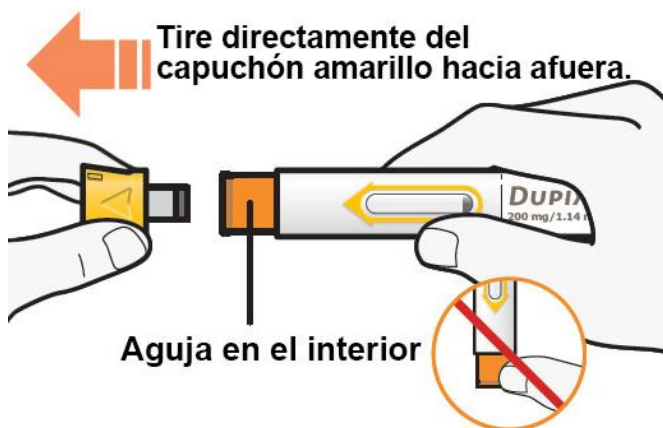
Tire directamente del capuchón amarillo hacia afuera.

No gire el capuchón amarillo.

No retire el capuchón amarillo hasta que esté listo para inyectar.


No presione o toque con sus dedos la cubierta naranja de la aguja. La aguja está dentro.

 No vuelva a colocar el capuchón amarillo en la pluma precargada después de haberlo retirado.



C2. Colocar

- Cuando coloque la cubierta naranja de la aguja sobre su piel, sujete la pluma precargada de tal forma que pueda ver la ventana.
- Coloque la cubierta naranja de la aguja sobre su piel en un ángulo de aproximadamente 90 grados.

 No presione o toque con sus dedos la cubierta naranja de la aguja. La aguja está dentro.

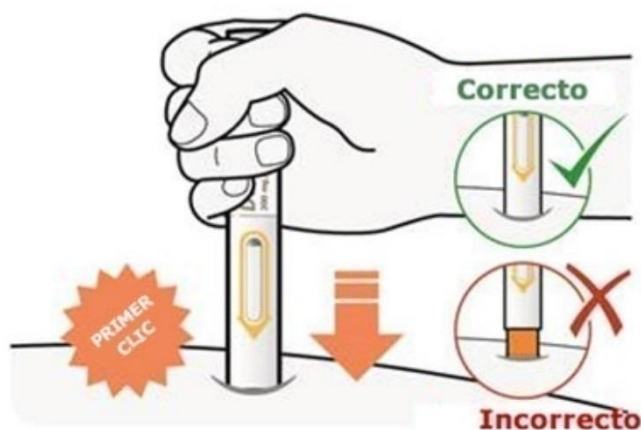


C3. Presionar hacia abajo

Presione la pluma precargada firmemente contra su piel hasta que no pueda ver la cubierta naranja de la aguja y manténgala así.

- Habrá un "clic" cuando comience la inyección.
- La ventana comenzará a volverse amarilla.

La inyección puede tardar hasta 20 segundos.



C4. Sujetar con firmeza

Continúe sujetando con firmeza la pluma precargada contra su piel.

- Puede oír un segundo clic.
- Compruebe que toda la ventana se ha vuelto de color amarillo.
- Luego cuente lentamente hasta 5.
- Después levante la pluma de la piel, su inyección está completada.

Si la ventana no se vuelve completamente amarilla, retire la pluma y llame a su profesional sanitario.



No se administre una segunda dosis sin hablar con su profesional sanitario.

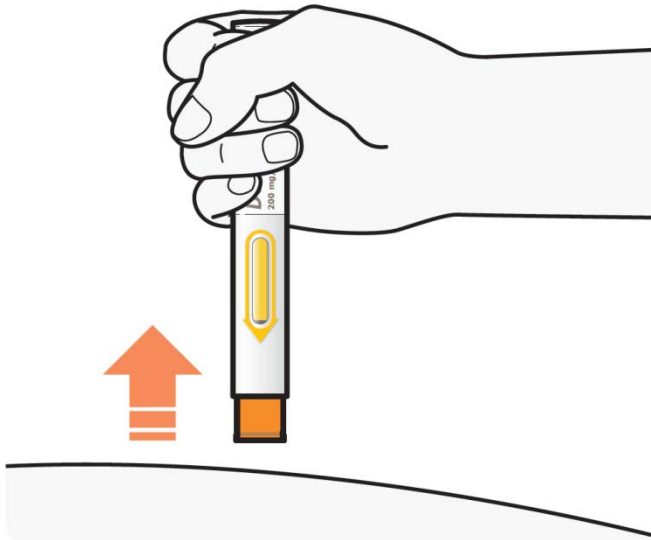


C5. Retirar

- Después de que se haya completado su inyección tire recto hacia arriba para retirar la pluma precargada de la piel y deseche inmediatamente como se describe en la sección D.
- Si ve algo de sangre en el lugar, toque suavemente con una bola de algodón o gasa.



No se frote la piel después de ponerse la inyección.



D. Desechar

- Tire las plumas precargadas, (aguja en el interior), y los capuchones amarillos en un contenedor para objetos punzantes inmediatamente después de su uso.

No deseche (tire) las plumas precargadas (aguja en el interior), y los capuchones amarillos en la basura.



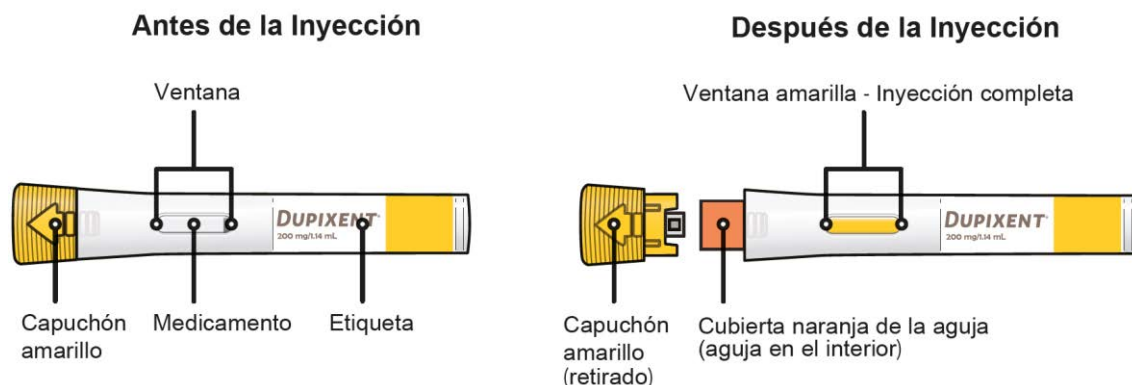
No vuelva a colocar el capuchón amarillo.



Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada dupilumab

Instrucciones de uso

En este dibujo se muestran las partes de la pluma precargada de Dupixent.



Información importante

Este dispositivo es una pluma precargada de un solo uso. Contiene 200 mg de Dupixent para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

No intente administrarse la inyección a sí mismo o a otra persona, a menos que haya recibido formación por parte de su profesional sanitario. En adolescentes a partir de 12 años, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. La pluma precargada de Dupixent es solo para uso en adultos y niños mayores de 12 años.

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de utilizar la pluma precargada.
- Pregunte a su profesional sanitario con qué frecuencia se debe inyectar el medicamento.
- Elija un lugar de inyección diferente para cada inyección.
- **No** use la pluma precargada si ha sufrido daños.
- **No** use la pluma precargada si falta el capuchón amarillo o este no está debidamente sujeto.
- **No** presione o toque con sus dedos la cubierta naranja de la aguja.
- **No** inyecte a través de la ropa.
- **No** retire el capuchón amarillo hasta justo antes de que se administre la inyección.
- **No** intente volver a colocar el capuchón amarillo en la pluma precargada.
- **No** reutilice la pluma precargada.

Conservación de Dupixent

- Mantenga la(s) pluma(s) precargada(s) y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las plumas precargadas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- Conserve las plumas precargadas en el envase original para protegerlas de la luz.
- **No** mantenga las plumas precargadas a temperatura ambiente (<25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.
- **No** agite la pluma precargada en ningún momento.
- **No** caliente la pluma precargada.
- **No** congele la pluma precargada.
- **No** exponga la pluma precargada a la luz solar directa.

A: Preparar

A1. Preparar el material necesario

Asegúrese que tiene lo siguiente:

- la pluma precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso D)

* Elementos no incluidos en el envase

A2. Mirar la etiqueta

- Confirme que tiene el medicamento y la dosis correctos.



A3. Comprobar la fecha de caducidad

- Compruebe la fecha de caducidad.



No use la pluma precargada si la fecha de caducidad ya ha pasado.



No guarde Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



A4. Comprobar el medicamento

Mire el medicamento a través de la ventana de la pluma precargada.

Compruebe que el líquido es transparente e incoloro a color amarillo pálido.

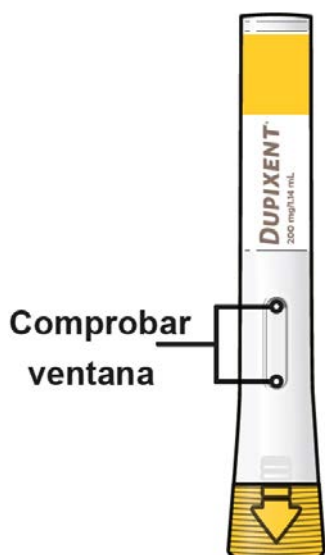
Nota: es posible que vea una burbuja de aire, pero es normal.



No use la pluma precargada si el líquido está turbio o decolorado, o si contiene copos o partículas visibles.



No use la pluma precargada si la ventana está amarilla.



A5. Esperar 30 minutos

Coloque la pluma precargada sobre una superficie plana y deje que se atempere de forma natural hasta temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante al menos 30 minutos.



No caliente la pluma precargada en un microondas, agua caliente o luz solar directa.



No ponga la pluma precargada a la luz solar directa.



No mantenga Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.




B. Elegir el lugar de la inyección

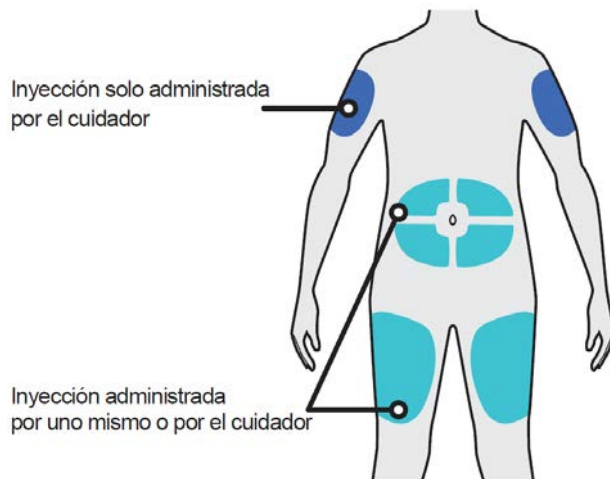
B1. Los lugares de inyección recomendados son:


- **Muslo.**
- **Estómago** evitando el área de unos 5 cm alrededor de su ombligo.
- **Parte superior del brazo.** Si un cuidador le administra su dosis, también puede usar la zona exterior de la parte superior del brazo.


Elija un lugar de inyección diferente para cada inyección de Dupixent.

 **No inyecte a través de la ropa.**

 **No realice la inyección en la piel sensible, dañada, ni con hematomas o cicatrices.**



 Inyección administrada por uno mismo o por el cuidador


 Inyección solo administrada por el cuidador

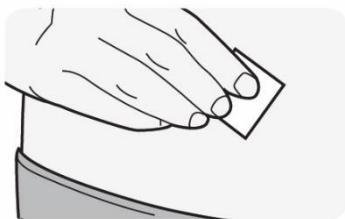
B2. Lavar las manos



B3. Preparar el lugar de la inyección

- Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.
- Deje que la piel se seque antes de proceder con la inyección.

 **No vuelva a tocar el lugar de la inyección ni sople encima antes de la inyección.**



C. Administrar la inyección


C1. Retirar el capuchón amarillo

Tire directamente del capuchón amarillo hacia afuera.

No gire el capuchón amarillo.

No retire el capuchón amarillo hasta que esté listo para inyectar.


No presione o toque con sus dedos la cubierta naranja de la aguja. La aguja está dentro.

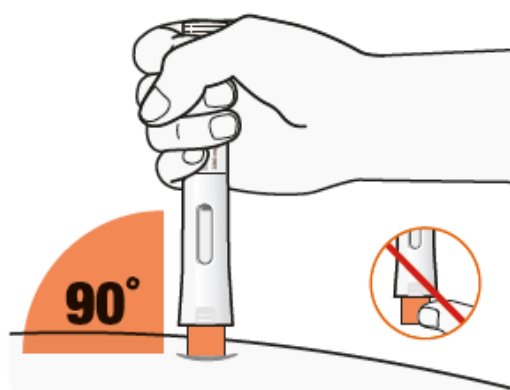
 No vuelva a colocar el capuchón amarillo en la pluma precargada después de haberlo retirado.



C2. Colocar

- Cuando coloque la cubierta naranja de la aguja sobre su piel, sujete la pluma precargada de tal forma que pueda ver la ventana.
- Coloque la cubierta naranja de la aguja sobre su piel en un ángulo de aproximadamente 90 grados.

 No presione o toque con sus dedos la cubierta naranja de la aguja. La aguja está dentro.

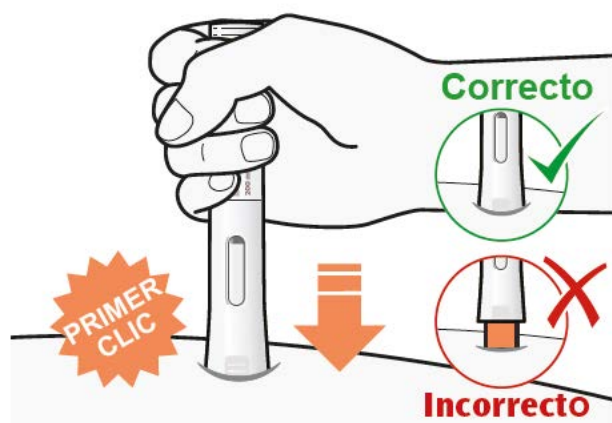


C3. Presionar hacia abajo

Presione la pluma precargada firmemente contra su piel hasta que no pueda ver la cubierta naranja de la aguja y manténgala así.

- Habrá un "clic" cuando comience la inyección.
- La ventana comenzará a volverse amarilla.

La inyección puede tardar hasta 15 segundos.



C4. Sujetar con firmeza

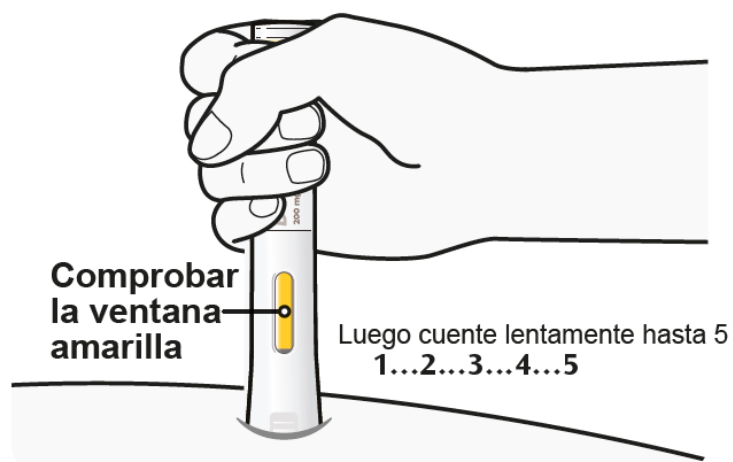
Continúe sujetando con firmeza la pluma precargada contra su piel.

- Puede oír un segundo clic.
- Compruebe que toda la ventana se ha vuelto de color amarillo.
- Luego cuente lentamente hasta 5.
- Después levante la pluma de la piel, su inyección está completada.

Si la ventana no se vuelve completamente amarilla, retire la pluma y llame a su profesional sanitario.



No se administre una segunda dosis sin hablar con su profesional sanitario.

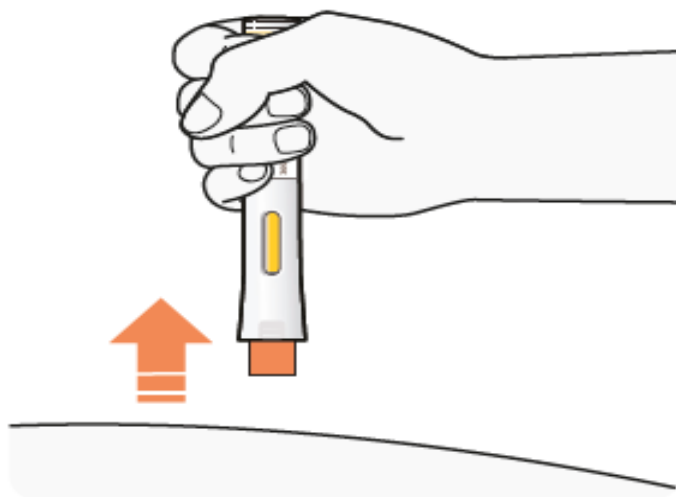


C5. Retirar

- Después de que se haya completado su inyección tire recto hacia arriba para retirar la pluma precargada de la piel y deseche inmediatamente como se describe en la sección D.
- Si ve algo de sangre en el lugar, toque suavemente con una bola de algodón o gasa.



No se frote la piel después de ponerse la inyección.



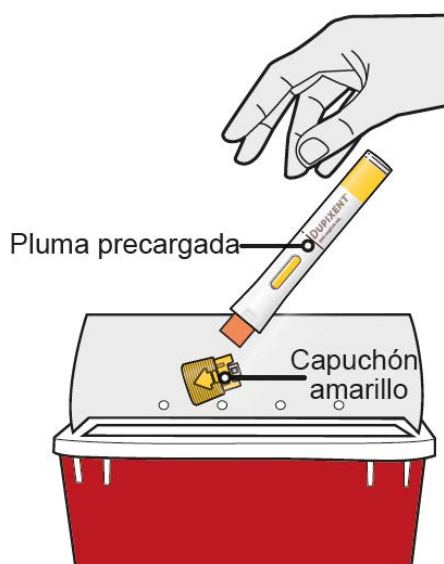
D. Desechar

- Tire las plumas precargadas, (aguja en el interior), y los capuchones amarillos en un contenedor para objetos punzantes inmediatamente después de su uso.

No deseche (tire) las plumas precargadas (aguja en el interior), y los capuchones amarillos en la basura.



No vuelva a colocar el capuchón amarillo.



Prospecto: información para el usuario

Dupixent 100 mg solución inyectable en jeringa precargada dupilumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent
3. Cómo usar Dupixent
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dupixent
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dupixent y para qué se utiliza

Qué es Dupixent

Dupixent contiene el principio activo dupilumab.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que bloquea la acción de las proteínas llamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas juegan un papel clave en la aparición de los signos y síntomas del asma.

Para qué se utiliza

Dupixent se usa, junto con otros medicamentos para el asma, para el tratamiento de mantenimiento del asma grave en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años cuyo asma no se controla con su medicación actual (p. ej. corticosteroides).

Cómo funciona Dupixent

Dupixent ayuda a prevenir los ataques de asma graves (exacerbaciones) y puede mejorar su capacidad respiratoria. Dupixent también puede ayudar a reducir la cantidad de otro grupo de medicamentos que usted necesita para controlar su asma, denominados corticosteroides orales, mientras que previene los ataques de asma graves y mejora su capacidad respiratoria.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dupixent

No use Dupixent

- si es alérgico a dupilumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si piensa que puede ser alérgico, o no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Dupixent.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Dupixent:

Dupixent **no es un medicamento de rescate** y no se debe usar para tratar un ataque repentino de asma.

Reacciones alérgicas

- De forma rara, Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas (hipersensibilidad), reacción anafiláctica y angioedema. Estas reacciones pueden ocurrir desde minutos después de la administración de Dupixent hasta siete días después de la misma. Mientras está utilizando Dupixent debe observar los signos de estas enfermedades (es decir, problemas respiratorios, hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua, desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja), fiebre, sensación de malestar general, inflamación de los ganglios linfáticos, habones, picor, dolor en las articulaciones, erupción cutánea). Dichos signos se enumeran en "Efectos adversos graves" en la sección 4.
- Deje de usar Dupixent y dígame a su médico o consiga ayuda médica inmediatamente si nota cualquier signo de una reacción alérgica.

Enfermedades eosinofílicas

- Rara vez, los pacientes que toman un medicamento para el asma pueden presentar una inflamación de los vasos sanguíneos o de los pulmones como resultado del aumento de un cierto tipo de glóbulos blancos (eosinofilia).
- No se sabe si esto es causado por Dupixent. Esto generalmente, pero no siempre, ocurre en personas que también toman un medicamento esteroideo que se ha interrumpido o se está reduciendo su dosis.
- Si presenta una combinación de síntomas que incluye una enfermedad similar a la gripe, hormigueo o entumecimiento de los brazos o piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares y/o erupción, informe a su médico inmediatamente.

Infección parasitaria (parásitos intestinales)

- Dupixent puede debilitar su resistencia a las infecciones causadas por parásitos. Si ya tiene una infección por parásitos, se debe tratar antes de comenzar el tratamiento con Dupixent.
- Consulte con su médico si tiene diarrea, gases, malestar estomacal, heces grasientas y deshidratación que pueden ser un signo de una infección parasitaria.
- Si vive en una región donde estas infecciones son frecuentes o si está viajando a esa región consulte con su médico.

Asma

Si tiene asma y está tomando medicación para el asma, no cambie ni deje de tomar su medicación para el asma sin consultar con su médico. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento con Dupixent o si su asma no se controla o empeora durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas oculares

Consulte con su médico si aparecen o empeoran los problemas en los ojos, incluyendo dolor en los mismos o cambios en la vista.

Niños y adolescentes

- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años con asma.

Otros medicamentos y Dupixent

Informe a su médico o farmacéutico

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse.

Otros medicamentos para el asma

No interrumpa o reduzca sus medicamentos para el asma, a menos que se lo indique su médico.

- Estos medicamentos (especialmente los denominados corticosteroides) se deben interrumpir gradualmente.
- Esto se debe hacer bajo la supervisión directa de su médico y dependiendo de su respuesta a Dupixent.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de este medicamento en mujeres embarazadas; por lo tanto, es preferible evitar el uso de Dupixent en el embarazo a menos que su médico le aconseje hacerlo.
- Si está en periodo de lactancia o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico y usted deben decidir si dará el pecho o utilizará Dupixent. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Dupixent influya en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dupixent contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Dupixent

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cómo se administra Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

Qué dosis de Dupixent recibirá

Su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Dosis recomendada en niños con asma

La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas o 300 mg cada 4 semanas
60 kg o más	200 mg cada dos semanas

Para pacientes de 6 a 11 años con asma y dermatitis atópica grave coexistente, su médico decidirá qué dosis de Dupixent es adecuada para usted.

Inyección de Dupixent

Dupixent se administra por inyección debajo de su piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero y usted deben decidir si se debe inyectar Dupixent usted mismo.

Antes de inyectarse Dupixent usted mismo, debe haber sido entrenado correctamente por su médico o enfermero. Su inyección de Dupixent también puede ser administrada por un cuidador después de un entrenamiento adecuado por parte de un médico o enfermero.

Cada jeringa precargada contiene una dosis de Dupixent (100 mg). No agite la jeringa precargada.

Lea cuidadosamente las “Instrucciones de Uso” incluidas al final del prospecto antes de usar Dupixent.

Si usa más Dupixent del que debe

Si usa más Dupixent del que debe o se ha administrado la dosis demasiado pronto, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Dupixent

Si ha olvidado inyectarse una dosis de Dupixent, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Dupixent

No interrumpa el tratamiento con Dupixent sin comentarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dupixent puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas raras (hipersensibilidad), incluyendo reacción anafiláctica; los signos de reacción alérgica o reacción anafiláctica pueden incluir:

- problemas respiratorios
- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)
- desmayo, mareo, sensación de mareo (presión arterial baja)
- fiebre
- sensación de malestar general
- inflamación de los ganglios linfáticos
- habones
- picor
- dolor en las articulaciones
- erupción cutánea

Si desarrolla una reacción alérgica, deje de usar Dupixent y consulte a su médico de inmediato.

Otros efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de la inyección (es decir, enrojecimiento, hinchazón, picor, dolor)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos

- herpes (en los labios y la piel)
- dolor en las articulaciones (artralgia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hinchazón de la cara, labios, boca, garganta o lengua (angioedema)
- picor, enrojecimiento e hinchazón de párpados
- inflamación de la superficie del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis)
- erupción o enrojecimiento facial
- sequedad de ojos

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- úlceras en la capa transparente externa del ojo, a veces con visión borrosa (queratitis ulcerosa)

Efectos adversos adicionales en niños de 6 a 11 años con asma

Frecuentes: lombrices (enterobiasis)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dupixent

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si es necesario, las jeringas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa que el medicamento está turbio, decolorado o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dupixent

- El principio activo es dupilumab.
- Cada jeringa precargada contiene 100 mg de dupilumab en 0,67 ml de solución inyectable (inyectable).

- Los demás componentes son arginina hidrocloreto, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio, ácido acético glacial (E260), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dupixent es una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido que se presenta en una jeringa precargada de vidrio.

Dupixent está disponible como jeringas precargadas de 100 mg en un envase conteniendo 2 jeringas precargadas o en un envase conteniendo 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

Responsable de la fabricación

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
GERMANY

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

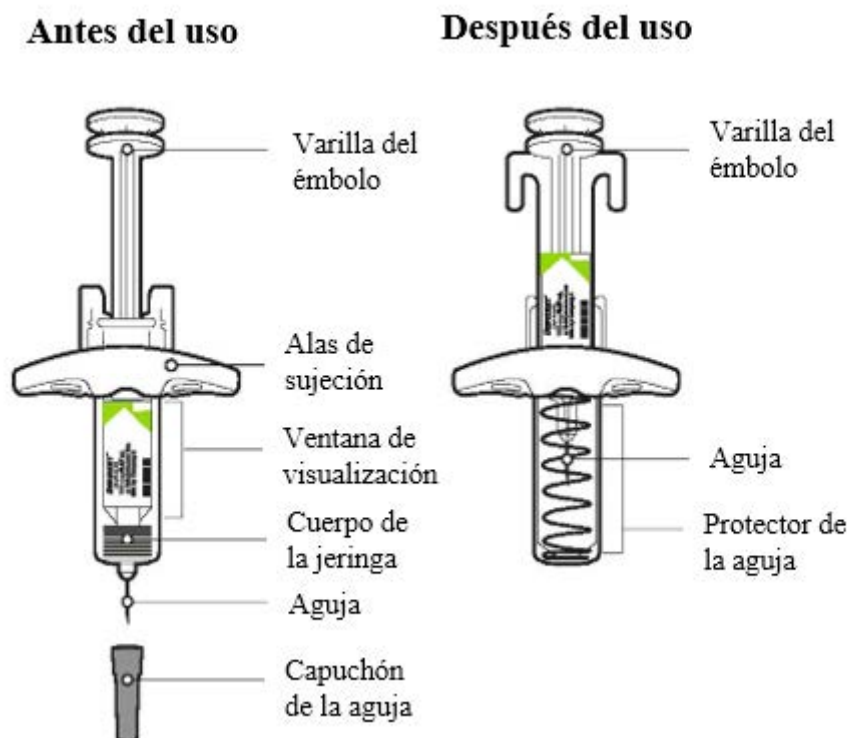
Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 100 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja dupilumab

Instrucciones de uso

En este dibujo se muestran las partes de la jeringa precargada de Dupixent con protector de aguja.



Información importante

Este dispositivo es una jeringa precargada de un solo uso. Contiene 100 mg de Dupixent para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

No intente administrar la inyección al niño a menos que haya recibido formación por parte de un profesional sanitario. En niños menores de 12 años, Dupixent se debe administrar por un cuidador.

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de utilizar la jeringa.
- Compruebe con un profesional sanitario con qué frecuencia se debe inyectar el medicamento.
- Consulte a un profesional sanitario para que le muestre cómo usar correctamente la jeringa antes de usarla por primera vez.
- Cambie el lugar de la inyección cada vez que se la ponga.
- **No** use la jeringa si se ha caído sobre una superficie dura o si ha sufrido daños.
- **No** use la jeringa si falta el capuchón de la aguja o este no está debidamente sujeto.
- **No** toque la varilla del émbolo hasta que no esté preparado para la inyección.
- **No** inyecte a través de la ropa.
- **No** trate de eliminar las burbujas de aire en la jeringa.
- Para ayudar a prevenir lesiones accidentales a causa de la aguja, cada jeringa precargada viene con un protector de aguja que se activa automáticamente para cubrir la aguja después de haber administrado la inyección.
- **Nunca** tire hacia atrás de la varilla del émbolo.
- **No** reutilice la jeringa.

Conservación de Dupixent

- Mantenga la(s) jeringa(s) fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las jeringas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- **No** mantenga Dupixent a temperatura ambiente (< 25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior, y use Dupixent en los 14 días siguientes.
- **No** agite la jeringa en ningún momento.
- **No** caliente la jeringa.
- **No** congele la jeringa.
- **No** exponga la jeringa a la luz solar directa.

Paso 1: Sacar

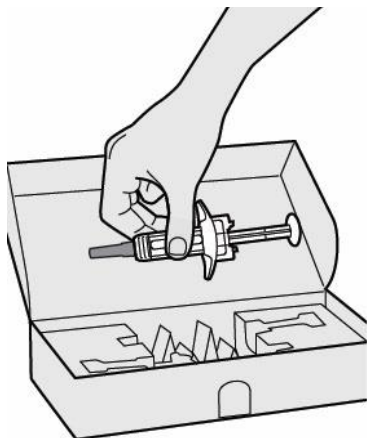
Saque la jeringa del envase cogiéndola por el medio del cuerpo de la jeringa.



No quite el capuchón de la aguja hasta que usted no esté preparado para la inyección.



No use la jeringa si esta se ha caído sobre una superficie dura o si ha sufrido daños.



Paso 2: Preparar

Asegúrese que tiene lo siguiente:

- la jeringa precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso 12)

* *Elementos no incluidos en el envase*

Mire la etiqueta:

- Compruebe la fecha de caducidad.
- Compruebe que tiene el medicamento y la dosis correctos.



No use la jeringa si la fecha de caducidad ya ha pasado.

⚠ No guarde Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



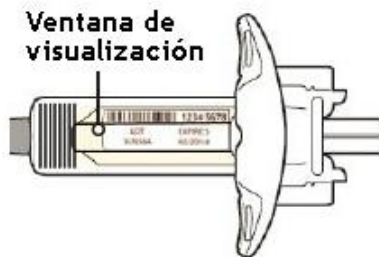
Paso 3: Comprobar

Mire el medicamento a través de la ventana de visualización de la jeringa:

Compruebe que el líquido es transparente e incoloro a color amarillo pálido.

Nota: es posible que vea una burbuja de aire, pero es normal.

⚠ No use la jeringa si el líquido está turbio o decolorado, o si contiene copos o partículas.



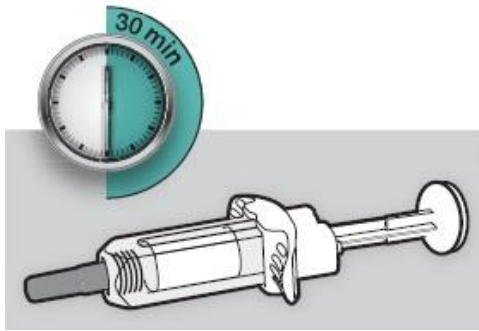
Paso 4: Esperar 30 minutos

Coloque la jeringa sobre una superficie plana durante al menos 30 minutos y deje que alcance la temperatura ambiente de forma natural.

⚠ No caliente la jeringa en un microondas, agua caliente o luz solar directa.

⚠ No exponga la jeringa a la luz solar directa.

⚠ No mantenga Dupixent a temperatura ambiente durante más de 14 días.



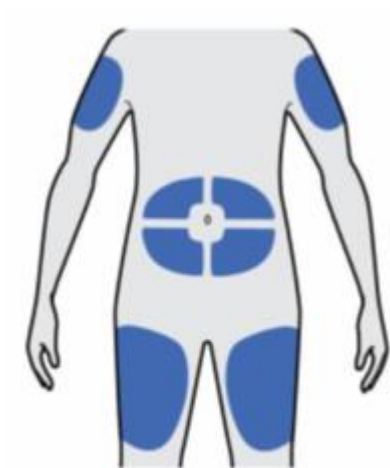
Paso 5: Elegir

Seleccione el lugar de la inyección.

- Puede inyectar el medicamento en el muslo, en la zona exterior de la parte superior del brazo o en el vientre (abdomen), evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo.
- Cambie el lugar de la inyección cada vez que se la ponga.



No realice la inyección en la piel sensible, dañada ni con hematomas o cicatrices.



■ = Inyección solo administrada por el cuidador

Paso 6: Limpiar

Lávese las manos.

Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.

Deje que la piel se seque antes de proceder con la inyección.




No vuelva a tocar el lugar de la inyección ni sople encima antes de la inyección.



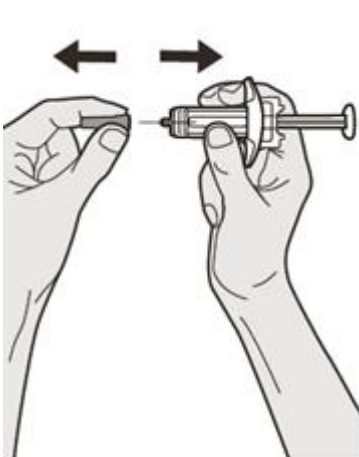
Paso 7: Tirar

Sujete la jeringa por el medio del cuerpo de la jeringa apuntando la aguja en dirección contraria a usted y retire el capuchón de la aguja.

 **No vuelva a poner el capuchón en la aguja.**

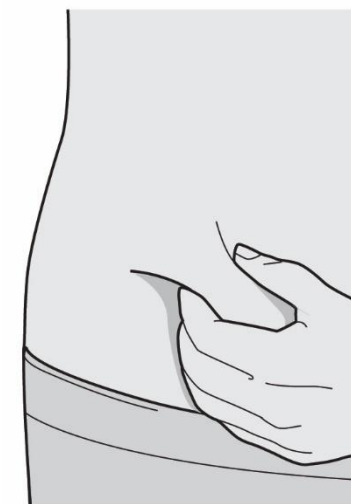
 **No toque la aguja.**

Injecte el medicamento inmediatamente después de quitar el capuchón de la aguja.



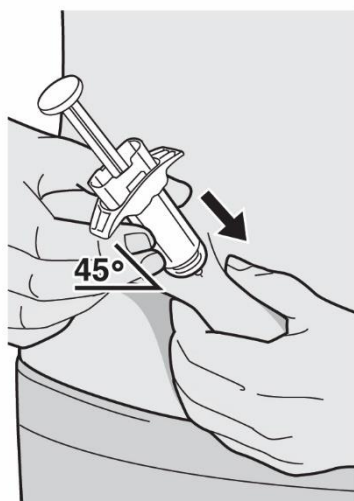
Paso 8: Pellizcar

Pellizque un pliegue de piel en el lugar de la inyección, como se muestra en el dibujo.



Paso 9: Introducir

Introduzca la aguja por completo en el pliegue de piel en un ángulo de aproximadamente 45°.



Paso 10: Empujar

Relaje el pellizco.

Empuje la varilla del émbolo hacia abajo lentamente y de forma ininterrumpida hasta que se detenga y la jeringa esté vacía.


Nota: notará un poco de resistencia, lo cual es normal.



Paso 11: Soltar y Retirar

Levante el pulgar para soltar la varilla del émbolo hasta que la aguja quede cubierta por el protector de la aguja y luego retire la jeringa del lugar de la inyección.

Si ve algo de sangre, presione suavemente en el lugar de la inyección con una bola de algodón o gasa.


 **No vuelva a poner el capuchón en la aguja.**

 **No frote la piel después de poner la inyección.**



Paso 12: Desechar

Tire la jeringa y el capuchón de la aguja en un contenedor para objetos punzantes.

 **No vuelva a poner el capuchón en la aguja.**

Mantenga siempre el contenedor fuera del alcance de los niños.

